

(19)



(10) **LT 3967 B**

(12)

PATENTO APRAŠYMAS

(11) Patento numeris: **3967**

(51) Int. Cl.⁵: **C07C 311/58**

(21) Paraiškos numeris: **IP1730**

C07C 335/06

A61K 31/35

A61K 31/38

(22) Paraiškos padavimo data: **1993 12 30**

(41) Paraiškos paskelbimo data: **1995 08 25**

(45) Patento paskelbimo data: **1996 05 27**

(60) SU duomenys: **PCT/SE 90/00863, 1990 12 19**
SU 5001901, 1991 08 21

(31, 32, 33) Prioritetas: **8904361, 1989 12 22, SE**

(72) Išradėjas:

Lars-Gunnar Larsson, SE

Rolf Noreen, SE

Lucy Anna Renyi, SE

Svante Bertil Ross, SE

Daniel Dungan Sohn, SE

Bjoern Eric Svensson, SE

Seth Olov Thorberg, SE

(73) Patento savininkas:

Astra AB, S-151 85 Soedertaelje, SE

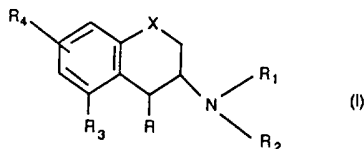
(74) Patentinis patikėtinis:

**Marius Jakulis-Jason, 3, A.A.A. Baltic Service Company,
Rūdninkų g. 18/2-12, 2001 Vilnius, LT**

(54) Pavadinimas:

Nauji chromano ir tiochromano dariniai

(57) Referatas:



LT 3967 B

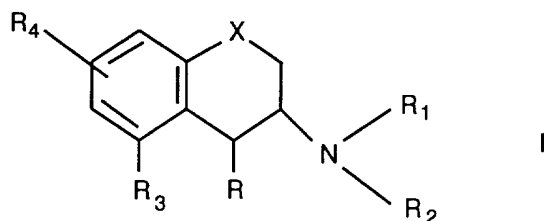
I formulę atitinkantys junginiai, jų gavimo būdai, farmacinės kompozicijos, panaudojami centrinės nervų sistemos sutrikimų gydymui.

Šiame išradime kalbama apie naujus pakeistus 6-aminochromanus bei tiochromanus, jų enantiomerus ir druskas, jų gyvenimo būdus, farmacines kompozicijas, turinčias savo sudėtyje tokių terapiškai aktyvių junginių, o taip pat apie naujus tarpinius darinius, naudojamus šių terapiškai aktyvių junginių gavimui ir apie minėtų aktyvių junginių panaudojimą terapijoje.

Šio išradimo tikslas - sukurti tokius terapinės paskirties junginius, o ypač tokius junginius, kurių terapinis aktyvumas pasireikštų per centrinę nervų sistemą (CNS). Papildomas tikslas - sukurti junginius, pasižyminčius selektyviu poveikiu žinduolių, tame tarpe ir žmonių, 5-hidroksi-triptamino receptoriams.

Europos patente Nr. 222 996 atskleisti terapiškai naudingi 6-amino-dihidro (I)-benzopiranas ir benzotiopiranas, pasižymintis poveikiu žinduolių 5-hidroksi-triptamino neuronams.

Šie junginiai išreiškiami formule



kurioje Z yra deguonies arba sieros atomas:

R - vandenilis arba žemesnysis alkilas;

R₁ - vandenilis, žemesnysis alkilas arba aril-žemesnysis alkilas;

R₂ - vandenilis, žemesnysis alkilas arba aril-žemesnysis alkilas;

arba R₁ ir R₂ kartu sudaro žiedą iš 4-6 anglies atomų;

R₃ - vandenilis, hidroksilas, žemesniojo alkoksilo, aril-žemesniojo alkoksilo, aciloksilo arba ariloksilo grupė, kai Z yra S; hidroksilo, žemesniojo alkoksilo, aril-žemesniojo alkoksilo, aciloksilo arba ariloksilo grupė, kai Z yra O ir, kai Z yra O, R₃ yra 5 arba 8 padėtyje;

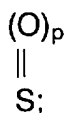
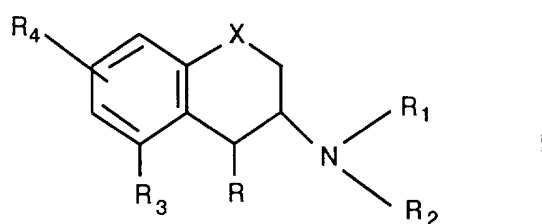
R_4 ir R_5 nepriklausomai yra vandenilis, žemesnysis alkilas ar halogenas arba, kai Z yra S, jų sieros monoksidas ar dioksidas, ir jų farmaciškai priimtinos druskos;

3-chromanamino hidrochloridai, aromatiniame žiede turintys dvi alkilo grupes ir pasižymintys CNS stimuliuojančiu poveikiu, yra aprašyti J.Med.Chem. 15, p. 863-65 (1972).

Šio išradimo tikslas - gauti naujus junginius, pasižyminčius dideliu afiniškumu 5-hidroksi-triptamino receptoriams centrinėje nervų sistemoje ir tuo pat metu serotonino receptorių atžvilgiu veikiančius kaip agonistai, daliniai agonistai arba antagonistai.

Tai reiškia, kad I formulę atitinkančių naujų junginių grupė, o taip pat jų enantiomerai ir druskos yra naudingi terapiniam gydymui tokių būsenų bei sutrikimų, kurie yra gydomi 5-hidroksi-triptaminu. Prie jų galima priskirti depresiją, nerimą, anoreksiją, senatvės silpnaprotiškumą, Alchaimerio ligą, migreną, termoreguliacijos ir seksualinius sutrikimus. Kitais savo aspektais išradimas siejasi su šių junginių, jų enantiomerų bei druskų panaudojimu skausmo slopinimui ir širdies kraujagyslių sistemos reguliavimui.

Išrasti junginiai, atitinkantys I formulę,



kurioje X yra O arba

p yra sveikas skaičius 0, 1 arba 2;

R yra vandenilis, fluoras arba C_1 - C_6 alkilas;

R_1 yra vandenilis, C_1 - C_6 alkilas arba C_2 - C_6 alkenilas;

R_2 yra vandenilis, C_1 - C_6 alkilas, C_2 - C_6 alkenilas, C_1 - C_4 alkilarilas, kuriame arilas gali turėti 1 arba 2 heteroatomus, pasirinktus iš N, O arba S tarpo ir pasirinktinai pakeistus halogenu, CN, CF_3 , C_1 - C_6 alkilo, C_2 - C_6 alkenilo arba C_1 - C_4 alkoksilo grupe;

R_1 ir R_2 kartu gali sudaryti penkianarį arba šešianarį žiedą, galintį savo sudėtyje turėti 1 arba 2 heteroatomus, pasirinktus iš N, O arba S tarpo;

R_3 yra halogenas, CN, CF_3 , SO_3CF_3 , N_3 , NO_2 , C_1 - C_6 alkilas, C_2 - C_6 alkenilas, NH_2 , NH_5R_6 , COR_7 , penkianaris arba šešianaris arilas, savo sudėtyje galintis turėti 1 arba 2 heteroatomus, pasirinktus iš N, O arba S tarpo ir kuris gali būti: 1) pasirinktinai pakeistas vienu arba dviem pakaitais, nepriklausomai pasirinktais iš halogeno, CN, CF_3 , C_1 - C_6 alkilo, C_2 - C_6 alkenilo arba C_1 - C_4 alkoksilo grupių tarpo arba 2) dviem gretimais anglies atomais sukondensuotas su arilo žiedu, o šis arilo žiedas gali būti pasirinktinai pakeistas vienu ar daugiau pakaitų, nepriklausomai pasirinktų iš halogeno, CN, CF_3 , C_1 - C_6 alkilo, C_2 - C_6 alkenilo arba C_1 - C_4 alkoksilo grupių tarpo;

R_4 yra vandenilis arba halogenas;

R_5 yra vandenilis, C_1 - C_6 alkenilas;

R_6 yra C_1 - C_6 alkilas arba C_2 - C_6 alkenilas; arba

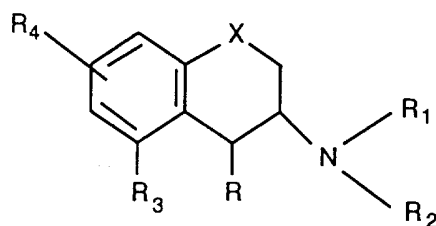
R_5 ir R_6 gali kartu sudaryti penkianarį ar šešianarį žiedą, savo sudėtyje galintį turėti 1 arba 2 heteroatomus, pasirinktus iš N, O arba S tarpo;

R_7 yra vandenilis, hidroksilo grupė, chloras, bromas, C_1 - C_6 alkilas, C_2 - C_6 alkenilas, C_1 - C_4 alkoksilas, NR_8R_9 arba penkianaris ar šešianaris arilas, savo sudėtyje galintis turėti 1 arba 2 heteroatomus, pasirinktus iš N, O arba S tarpo ir pasirinktinai pakeistas vienu ar keliais halogeno, CN, CF_3 , C_1 - C_6 alkilo, C_2 - C_6 alkenilo ar C_1 - C_4 alkoksilo grupių atomais;

R_8 ir R_9 kiekvienas nepriklausomai yra vandenilis, C_1 - C_6 alkilas, C_2 - C_6 alkenilas, penkianaris ar šešianaris arilas, kuris savo sudėtyje gali turėti 1 arba 2 heteroatomus, pasirenkamus iš N, O arba S tarpo ir būti pasirinktinai pakeistas vienu ar keliais halogeno, CN, CF_3 , C_1 - C_6 alkilo, C_2 - C_6 alkenilo, C_1 - C_4 alkoksilo grupių atomais arba kartu gali sudaryti

penkianarį ar šešianarį žiedą, savo sudėtyje turintį 1 arba 2 heteroatomus, pasirinktus iš N, O arba S tarpo; arba jo enantiomerai ar druskos.

Tolimesniu šio išradimo aspektu yra farmacinė kompozicija, savo sudėtyje aktyvuoju komponentu turinti junginį, atitinkantį I formulę



kurioje X yra O arba S;

p yra sveikas skaičius 0, 1 arba 2;

R yra vandenilis, fluoras arba C₁-C₆ alkilas;

R₁ yra vandenilis, C₁-C₆ alkilas arba C₂-C₆ alkenilas;

R₂ yra vandenilis, C₁-C₆ alkilas, C₂-C₆ alkenilas, C₁-C₄ alkilarilas, kuriame arilas gali savo sudėtyje turėti 1 arba 2 heteroatomus, pasirenkamus iš N, O arba S tarpo, pasirinktinai pakeičiamus halogenu, CN, CF₃, C₁-C₆ alkilo, C₂-C₆ alkenilo arba C₁-C₄ alkoksilo grupe; arba

R₁ ir R₂ kartu gali sudaryti penkianarį arba šešianarį žiedą, savo sudėtyje galintį turėti 1 arba 2 heteroatomus,;

R₃ yra halogenas, CF₃, C₁-C₆ alkilas, C₂-C₆ alkenilas, NR₅R₆, COR₇, penkianaris ar šešianaris arilas, galintis savo sudėtyje turėti 1 arba 2 heteroatomus, pasirenkamus iš N, O arba S tarpo ir kuris gali būti: 1) pasirinktinai pakeistas vienu arba dviem pakaitais, nepriklausomai pasirinktais iš halogeno, CN, CF₃, C₁-C₆ alkilo, C₂-C₆ alkenilo arba C₁-C₄ alkoksilo tarpo arba 2) dviem gretimais anglies atomais sukondensuotas su arilo žiedu, o šis arilo žiedas gali būti pakeistas vienu ar daugiau pakaitų, nepriklausomai pasirinktų iš halogeno, CN, CF₃, C₁-C₆ alkilo, C₂-C₆ alkenilo arba C₁-C₄ alkoksilo grupių tarpo;

R_4 yra vandenilis arba halogenas;

R_5 yra vandenilis, C_1 - C_6 alkilas arba C_2 - C_6 alkenilas;

R_6 yra C_1 - C_6 alkilas arba C_2 - C_6 alkilenas; arba

R_5 ir R_6 kartu gali sudaryti penkianarį ar šešianarį žiedą, savo sudėtyje galintį turėti 1 arba 2 heteroatomus, pasirinktus iš N, O arba S tarpo;

R_7 yra vandenilis, C_1 - C_6 alkilas, C_2 - C_6 alkenilas, C_1 - C_4 alkoksilas, NR_8R_9 arba penkianaris ar šešianaris arilas, kuris savo sudėtyje gali turėti 1 arba 2 heteroatomus, pasirenkamus iš N, O arba S tarpo ir gali būti pasirinktinai pakeistas vienu ar keliais halogeno, CN, CF_3 , C_1 - C_6 alkilo, C_2 - C_6 alkenilo ar C_1 - C_4 alkoksilo grupių atomais;

R_8 ir R_9 kiekvienas nepriklausomai yra vandenilis, C_1 - C_6 alkilas, C_2 - C_6 alkenilas, penkianaris ar šešianaris arilas, savo sudėtyje galintis turėti 1 arba 2 heteroatomus, pasirinktus iš N, O arba S tarpo ir būti pasirinktinai pakeistas halogenu, CN, CF_3 , C_1 - C_6 alkilu, C_2 - C_6 alkenilu, C_1 - C_4 alkoksilu arba gali kartu sudaryti penkianarį ar šešianarį žiedą, savo sudėtyje turintį 1 arba 2 heteroatomus, pasirinktus iš N, O arba S tarpo; ir jo enantiomeras ar farmaciškai priimtina druska.

Tinkamiausia I formulę atitinkančių terapiškai aktyvių junginių grupė yra tokia, kurioje R_1 ir R_2 kiekvienas nepriklausomai yra vandenilis, n-propilas, i-propilas arba ciklopropilas, o R_3 yra karbonilo grupė COR_7 . Šių grupių tarpe yra R_7 , ką tik apibūdinta kaip alkilas, aminoalkilas, pvz., metilas, etilas, n-propilas, i-propilas, ciklopropilas, n-butilas, i-butilas, t-butilas, ir ciklobutilas arba arilas, aminoarilas, pvz., fenilas, tienilas, fluorfenilas ir furanilas. Kita tinkama grupė yra tada, kai R_3 yra arilas, pvz., fenilas, tienilas, furanilas arba fluorfenilas. Kita tinkama grupė yra tada, kai R_3 yra alkilas, pvz., n-propilas, i-propilas, arba alkenilas, pvz., i-propilenas bei alilas. Kita tinkama aktyviųjų junginių grupė yra tokia, kurioje R_4 yra 8 padėtyje esantis halogenas bei jo enantiomerai.

Junginiai, atitinkantys I formulę, kurioje R_3 yra CN, COOH, COCl, COBr, NH_2 , N_3 , NO_2 ar SO_3 , CF_3 yra nauji tarpiniai dariniai, skirti I formulę atitinkančių terapiškai aktyvių junginių gamybai.

I formulėje esantis C_1 - C_6 alkilas reiškia tiesios, šakotos ir cikliškos struktūros alkilo grupes, turinčias nuo 1 iki 6 anglies atomų. Pavyzdžiais gali būti etilas, metilas, n-propilas, i-propilas, n-butilas, i-butilas, t-butilas, n-pentilas, i-pentilas, t-pentilas, neopentilas, n-heksilas, i-heksilas, ciklopropilas, ciklobutilas, cikloheksilas, metilciklopropilas, etilciklopropilas, metilciklobutilas. Tinkamos alkilo grupės turi nuo 1 iki 4 anglies atomų. I formulėje esantis C_2 - C_6 alkenilas reiškia tiesios arba šakotos struktūros anglies atomų grandines, turinčias nuo 2 iki 6 anglies atomų bei vieną arba dvi dvigubas jungtis, pvz., alilas, propenilas, izopropenilas, butenilas, izobutenilas, pentenilas, izopentenilas. Tinkamos alkenilo grupės turi nuo 2 iki 4 anglies atomų bei vieną dvigubą jungtį.

I formulėje esantis C_1 - C_4 alkoksilas reiškia tiesios struktūros alkoksi grupę, turinčią nuo 1 iki 4 anglies atomų, pvz., metoksilas, etoksilas, propoksilas ar butoksilas, bet geriausiai - metoksilas bei etoksilas. C_1 - C_4 alkilarilas, kuriame arilas gali turėti nuo 1 iki 2 heteroatomų, pasirenkamų iš N, O arba S tarpo, I formulėje yra apibūdintas kaip R_2 ir reiškia akrilo radikala, aromatiname žiede turintį nuo 3 iki 12 anglies atomų ir pasirinktinai 1 arba 2 heteroatomus, pasirenkamus iš N, O arba S tarpo aromatiname žiede, sujungtų tiesios arba šakotos struktūros alkileno grandine, turinčia nuo 1 iki 4 anglies atomų alifatinėje grandinėje. Aromatinis žiedas gali būti pakeistas viena arba keliomis grupėmis, tokiomis kaip nitrilo, trifluormetilo, halogenu, tokiu, kaip fluoras, chloras, bromas, jodas, C_1 - C_6 alkilu, pvz., metilu, etilu, propilu, C_2 - C_6 alkenilu, pvz., alilu, propenilu arba C_1 - C_4 alkoksilu, esančiu, pageidautina, para-padėtyje. Tinkamomis C_1 - C_4 alkilarilo grupėmis yra pakeistos ir nepakeistos fenilalkilo grupės, kuriose alkilo grupė yra tiesios arba šakotos struktūros alkilas, turintis nuo 1 iki 4 anglies atomų, o aromatinis žiedas gali būti pakeistas viena ar daugiau

grupių, tokiomis, kaip fluoro, chloro, bromo, jodo, nitrilo, trifluormetilo, metilo arba etilo grupės, esančios meta- ir/arba para- padėtyje. Pavyzdžiais gali būti benzilas, fenetilas ir fenilpropilas, o ypač tinkamu yra fenilpropilas.

I formulėje esantis halogenas yra fluoras, chloras, bromas, jodas; pageidautina, kad tai būtų fluoras, chloras ir bromas.

Penkianaris arba šešianaris arilas, galintis savo sudėtyje turėti 1 arba 2 heteroatomus, pasirenkamus iš N, O arba S tarpo ir galintis būti arba 1) pasirinktinai pakeistu vienu ar daugiau pakaitų, nepriklausomai pasirenkamų iš halogeno, CN, CF₃, C₁-C₆ alkilo, C₂-C₆ alkenilo ar C₁-C₄ alkoksilo grupių tarpo arba 2) būti dvejais gretimais anglies atomais sukondensuotas su arilo žiedu. Šis arilo žiedas gali būti pasirinktinai pakeistas vienu ar daugiau pakaitų, nepriklausomai pasirenkamų iš halogeno, CN, CF₃, C₁-C₆ alkilo, C₂-C₆ alkenilo arba C₁-C₄ alkoksilo grupių tarpo. I formulėje būdamas apibūdintu kaip R₃, jis gali reikšti arba 1) pakeistą ar nepakeistą fenilą, tienilą, furilą, piridilą, pirimidilą, pirazinilą, piradazinilą, tiozolilą, izotiozolilą, oksazolilą, izoksazolilą, imidazolilą, pirazolilą, piperazinilą ar morfolinilą arba 2) pakeistą ar nepakeistą chinolilą, izochinolilą, chinazolilą, chinaksazolilą ar indolilą.

Penkianaris ar šešianaris arilas, savo sudėtyje galintis turėti 1 arba 2 heteroatomus, pasirenkamus iš N, O arba S tarpo, I formulėje yra apibūdintas kaip R₇, R₈ ir R₉. Jis gali reikšti fenilą, tienilą, furilą, piridilą, pirimidilą, pirazinilą, piridazinilą, tiazolilą, izotiazolilą, oksazolilą, izoksazolilą, imidazolilą, pirazolilą, piperazinilą, morfolinilą.

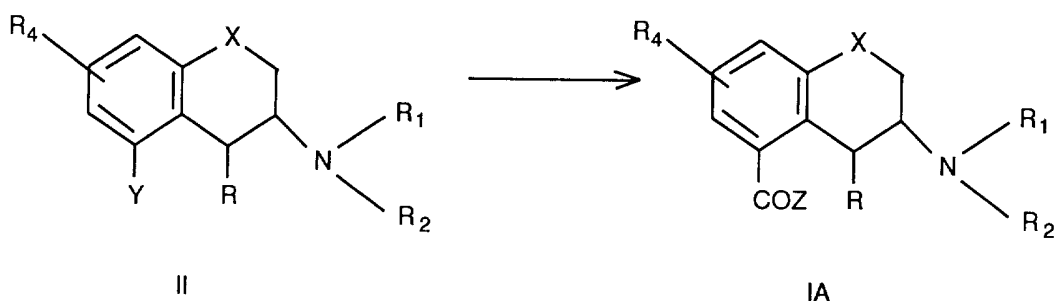
Tinkamų žiedinių struktūrų, kurias atitinkamai sudaro R₁ ir R₂ arba R₅ ir R₆ arba R₇ ir R₈ ir azoto atomas ir kuriose dar gali būti heteroatomas, pasirenkamas iš N, O arba S tarpo pavyzdžiais gali būti piperazinas, morfolinas, pirolidinas, pirolas, pirolinas, imidazolas, imidazolidinas, imidazolidinas, pirazolas, piridinas, pirazinas, pirimidinas, piridazinas.

Šį išradimą atitinkantys junginiai turi vieną arba du asimetriškus anglies atomus. Kai R yra vandenilis, šie junginiai turi asimetrišką anglies atomą greta azoto atomo, pvz., C₃ ir, kai R yra C₁-C₆ alkilas, junginiai turi asimetrišką anglies atomą, esantį greta alkilo grupės, pvz., C₄. Tai reiškia, kad junginiai egzistuoja kaip du arba keturi optiniai izomerai, t.y. enantiomerai. Tiek gryni enantiomerai, tiek ir raceminiai mišiniai yra aprėpiami šio išradimo. Šių junginių terapinės savybės gali didesniu ar mažesniu laipsniu būti susietos su racemato ar enantiomerų buvimu.

Šį išradimą atitinkančių junginių netoksiškoms farmaciškai priimtinioms adityvioms rūgšties druskoms sudaryti gali būti naudojamos tiek organinės, tiek ir neorganinės druskos. Tokių rūgščių pavyzdžiais gali būti sieros, azoto, fosforo, oksalo, druskos, skruzdžių, bromo vandenilio, citrinos, acto, pieno, vyno, pamo, etandisulforūgštis, gintaro, metilsulforūgštis, propiono, glikolio, obuolių, gliukono, pirovyno, fenilacto, 4-aminobenzoinė, antranilo, salicilo, 4-amino-salicilo, 4-hidroksibenzoinė, nikotino, metansulforūgštis, etansulforūgštis, hidroksietansulforūgštis, benzensulforūgštis, p-toluensulforūgštis, sulfanilo, naftalinsulforūgštis, askorbino, cikloheksilsulfamo, fumaro, maleino ir benzoinė rūgštys. Šias druskas galima nesunkiai paruošti žinomais būdais.

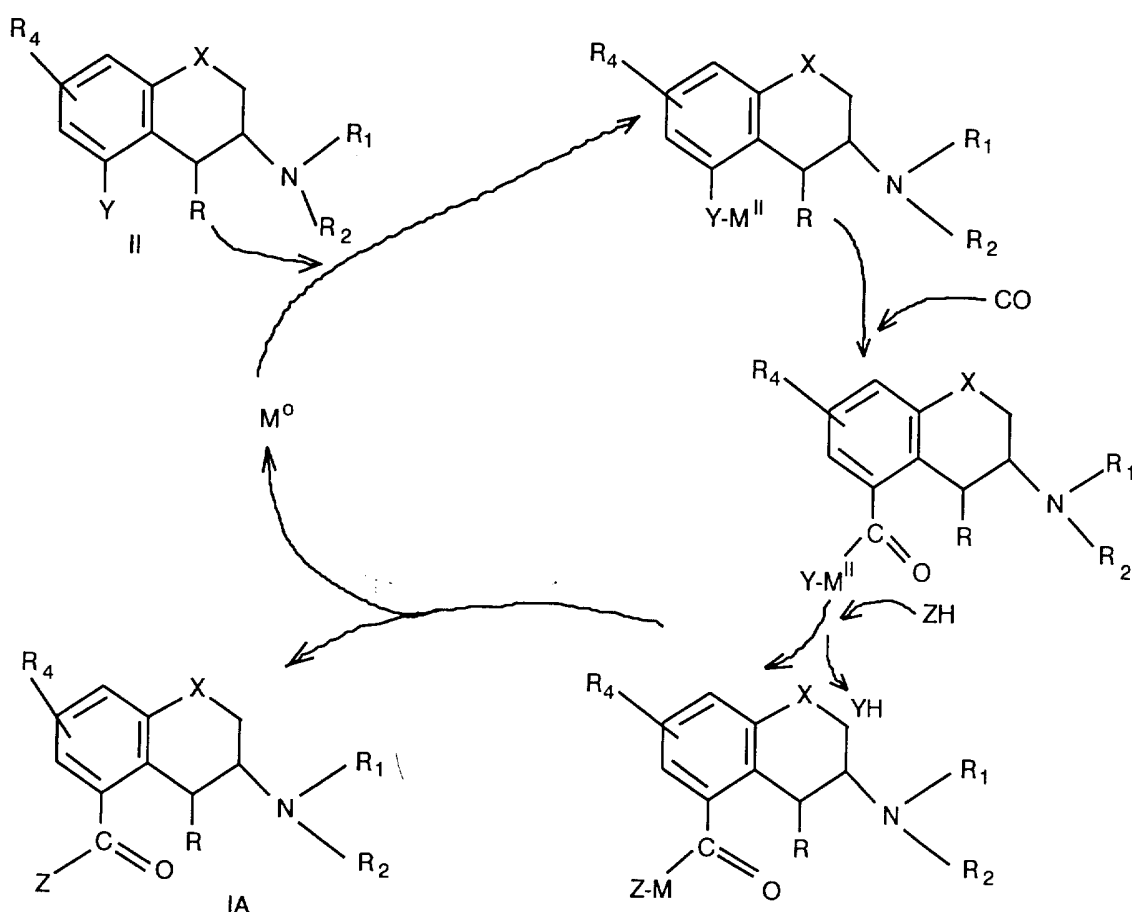
I formulę atitinkančius junginius galima gauti sekančiais būdais, sudarančiais tolimesnį šio išradimo aspektą.

a. Junginį, atitinkantį II formulę,



kurioje Y yra atskeliamoji grupė, tokia, kaip trifluormetano sulfonatas (OSO_2CF_3), halogenas, pvz., Cl arba Br, o X, R, R_1 , R_2 ir R_4 turi aukščiau apibūdintas reikšmes, grupės Y pakeitimo karboksilo grupe COZ, kurioje Z yra Cl, Br, OH, OR_p , kur R_p yra $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkilas, būdu paverčiant junginiu, atitinkančiu I formulę, kurioje R_3 yra COZ (formulė IA).

Atlikus sekantį katalitinį ciklą II formulę atitinkantį junginį galima paversti junginiu, atitinkančiu IA formulę. Metalas M^0 turi būti nulinio valentingumo pereinamasis metalas, toks, kaip Pd arba Ni, tinkamas prijungimui oksidavimo būdu prie aril-Y tipo jungčių, pvz., aril- SO_3CF_3 jungčių. M^0 galima gauti tiesiog vietoje iš divalenčio metalo M^{II} . Aril-CO- M^{II} susidaro, veikiant anglies monoksidu CO.

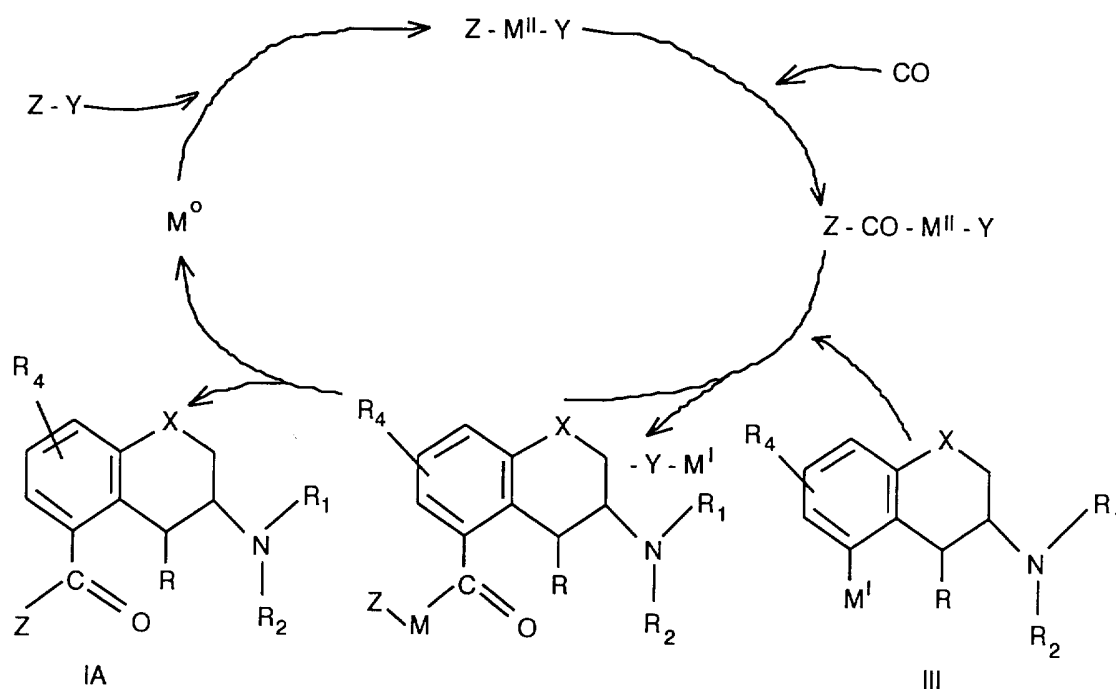


Papildomais reagentais yra alkoholis, toks, kaip alkanolis, pvz., metanolis, etanolis, amino bazė, tokia, kaip trialkilaminas, pvz., trietilaminas

inertiškame organiniame tirpiklyje, pageidautina, poliariniame aprotoniniame tirpiklyje, tokiame, kaip dimetilformamidas, dimetilsulfoksidas, acetonas, acetonitrilas ir t.t. Paprastai reakcija vykdoma temperatūroje tarp 40 ir 120°C, slėgiui esant tarp 100 ir 300 KPa. Po to papildomai gali būti atlikta hidrolizė ir veikiama tionilo halogenidu, pvz., tionilo chloridu ir gaunamas atitinkamas rūgšties halogenido darinys.

b. Junginį, atitinkantį I formulę, kurioje R_3 yra COZ (IA) taip pat galima gauti atvirkštinio proceso metu.

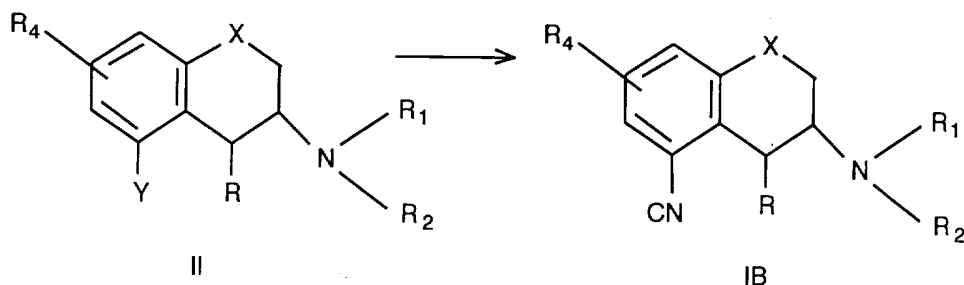
Įvykdoma katalitinio ciklo tipo reakcija tarp tokio nulinio valentingumo pereinamojo metalo M^0 , kaip Pd arba Ni, tinkamo prijungimui oksidavimo būdu prie Z-Y, kur Z yra Cl, Br, OH arba OR_p , kur R_p yra C_1 - C_6 alkilas, o Y - atskeliamoji grupė, tokia, kaip SO_3SF_3 ir halogenido. Veikiama anglies monoksidu, o po to prijungiamas junginys, atitinkantis III formulę, kurioje X, R, R_1 , R_2 , ir R_4 turi aukščiau apibūdintas reikšmes.



Junginį $Z-CO-M^{II}-Y$ taip pat galima gauti ir tiesiogiai iš $Z-COCl$. Reakcijos sąlygos bei reagentas yra lygiai tokie kaip aprašyta aukščiau pateiktame

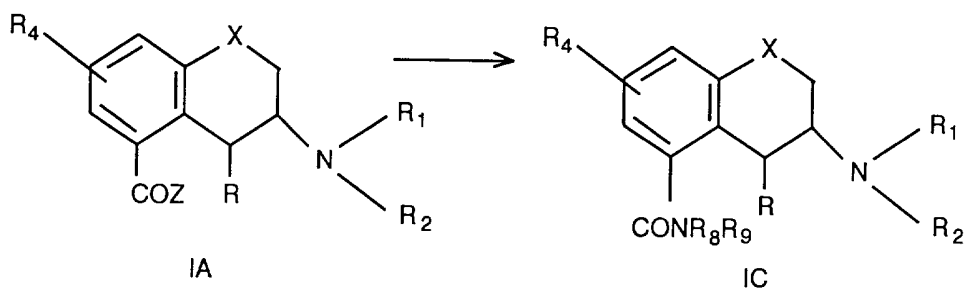
būde a. Tinkamos karboksilo rūgšties esterio hidrolizės metu susidaro laisva rūgštis, kurią galima paversti šios rūgšties halogenido dariniu.

c. Junginys, atitinkantis II formulę,



kurioje X, R, R₁, R₂ ir R₄ turi aukščiau nurodytas reikšmes, o Y - atskeliamoji grupė, tokia, kaip Cl, Br arba SO₃CF₃, veikiamas cianido reagentu, tokiu, kaip vario cianidas (CuCN) ir gaunamas junginys, atitinkantis I formulę, kurioje R₃ yra CN. Reakcija su cianidu vykdoma inertiniame organiniame tirpiklyje, tokiam kaip dimetilformamidas, heksametilenfosfotriamidas ir t.t., temperatūrose tarp 20°C ir 200°C, pageidautina, tarp 50°C ir 150°C bei normalioje temperatūroje.

d. Amininamas junginys, atitinkantis IA formulę,



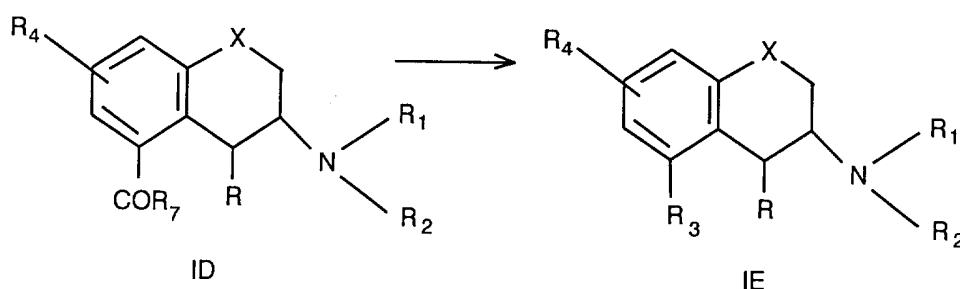
kurioje X, R, R₁, R₂ ir R₄ turi aukščiau apibūdintas reikšmes, Z yra Cl, Br, OH arba OR_p, kur R_p yra C₁-C₆ alkilas.

Jeigu IA formulę atitinkančiu junginiu yra karboksilo rūgšties esteris, pirmiausiai turi būti atliekama jo hidrolizė, kad susidarytų laisva rūgštis.

Po to laisva rūgštis per savo rūgštinį chlorido darinį paverčiama amidu, išreiškiamu IC formule. Tuo tikslu nepoliariniame aprotoniniame tirpiklyje,

tokiame, kaip toluenas, benzenas, įvykdoma atitinkamo amino NR_8R_9 , kur R_8 ir R_9 turi aukščiau nurodytas reikšmes, reakcija virinant su grįžtamu šaldytuvu, temperatūroje tarp 0°C ir 100°C .

e. Įvykdoma Vitigo (WITTIG) reakcija ir gaunamas junginys, atitinkantis I formulę, kurioje R_3 yra $\text{C}_2\text{-C}_6$ alkenilo grupė (IE)



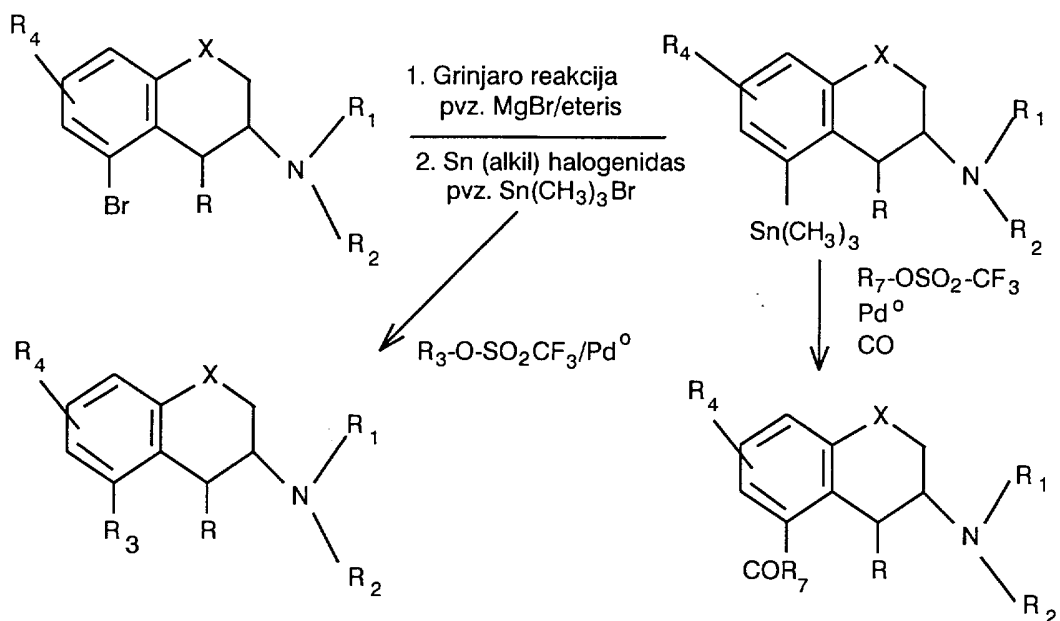
5-karboksi-chromano/tiochromano darinys, kuriame X, R, R_1 , R_2 ir R_4 turi aukščiau apibūdintas reikšmes, R_7 yra aukščiau apibūdintas alkilas (ID), panaudojant dipoliarinį reagentą, tokį, kaip alkiltrifenilfosfonio halogenidas, paverčiamas atitinkama alkenilo grupe (IE).

f. Atliekamas katalitinis 5-alkenchromano/tiochromano darinio, atitinkančio I formulę, kurioje R_3 yra $\text{C}_2\text{-C}_6$ alkenilo grupė, hidrinimas, panaudojant H_2/Pd , H_2/Pt arba $\text{H}_2/\text{Renėjaus}$ nikelį. Gaunamas atitinkamas chromano/tiochromano darinys, išreiškiamas I formule, kurioje R_3 yra $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkilas (IF).

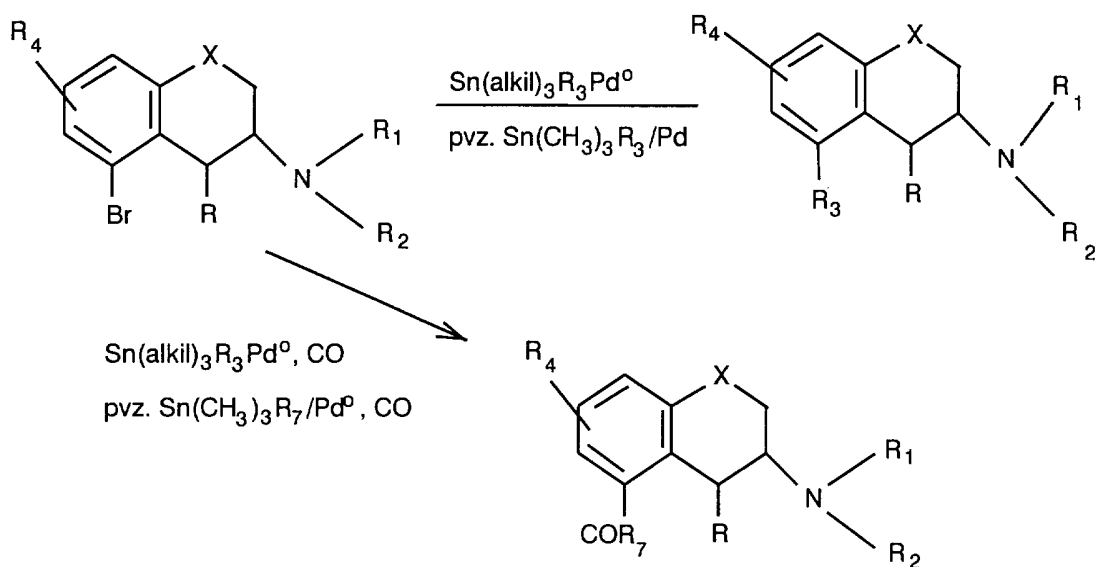
g. Atliekamas 5-bromochromano/tiochromano darinio pakeitimas, tuo tikslu dalyvaujant nulinio valentingumo metalui, pageidautina, paladžiui, (Pd^0), veikiant jį tinkamu trialkilalavo reagentu. Gaunamas junginys, atitinkantis I formulę, kuriame R_3 yra $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkilas, $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkenilas arba arilas. Toliau iš jo, dalyvaujant anglies monoksidui (CO) gaunamas junginys, atitinkantis I formulę, kurioje R_3 yra COR_7 , kur R_7 reiškia $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkilą, $\text{C}_2\text{-C}_6$ alkileną arba arilą.

Šį pakeitimą galima atlikti vienu iš sekančių būdų:

1)



2)

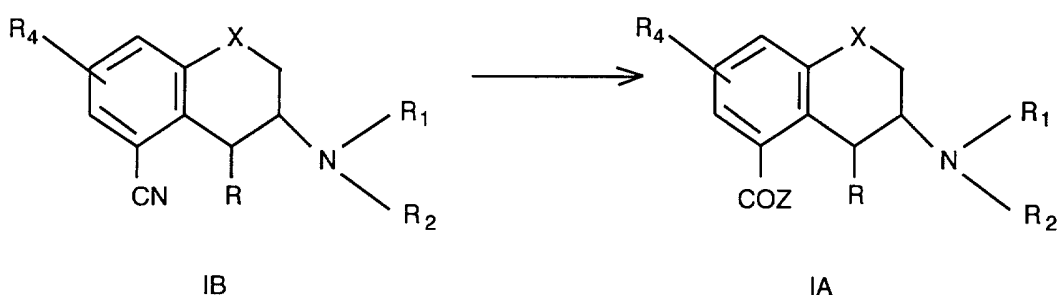


h. 5-karboksichromano/tiochromano darinį, atitinkantį I formulę,



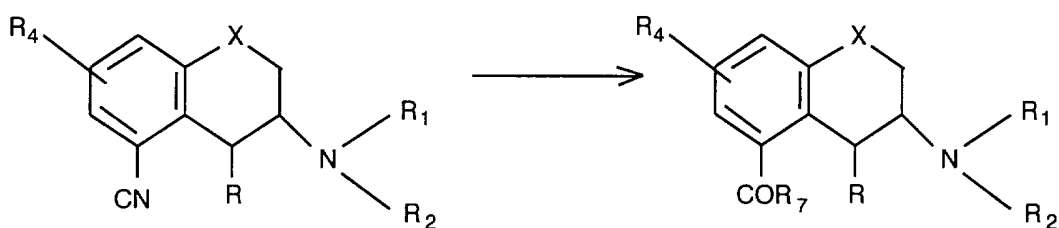
kurioje X, R, R₁, R₂ ir R₄ turi aukščiau nurodytas reikšmes, o Z yra Cl, Br, veikiant kuprato reagentu R₇Li, kur R₇ yra alkilas, alkenilas arba arilas, gaunamas atitinkamas 5-ketochromano/tiochromano darinys. Tinkamu šiuo atveju vartojamu R₇Li yra alkililis, pvz., CH₃Li, alkenil/litis, pvz., CH₂CHLi arba arillitis, pvz., fenil-Li. Ši reakcija vykdoma inertiniame organiniame tirpiklyje, tokiame, kaip eteriai, pvz., dietilo eteris, tetrahidrofuranas temperatūroje tarp -50°C ir + 50°C.

i. Atliekama junginio, atitinkančio I formulę,



kurioje R₃ yra CN grupė (IB), kurioje X, R, R₁, R₂ ir R₄ turi aukščiau nurodytas reikšmes, hidrolizė. Toliau papildomai veikiama tionilo halogenidu, pvz., tionilo chloridu, tionilo bromidu ir gaunamas junginys, atitinkantis I formulę, kurioje R₃ yra COZ, kur Z yra OH, Cl arba Br.

j. Atliekamas junginio, atitinkančio I formulę, kurioje R₃ yra CN (IB),

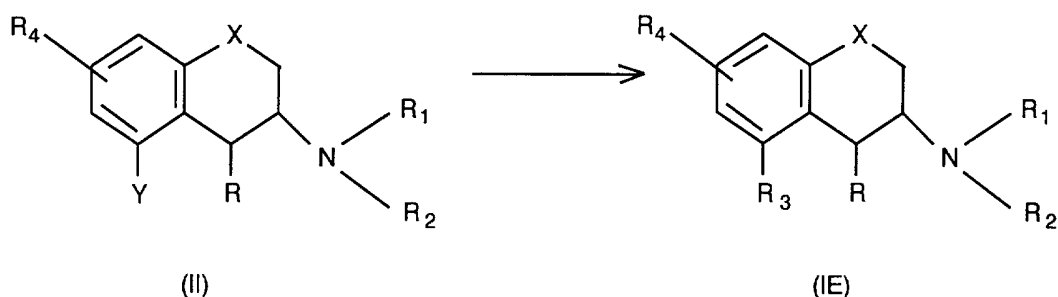


kur X, R, R₁, R₂ ir R₄ turi aukščiau apibūdintas reikšmes, pakeitimas. Tuo tikslu veikiama tinkamu metalo organiniu reagentu, pageidautina organiniu ličio junginiu, tokiu, kaip R₇Li arba Grinjaro reagentu, tokiu, kaip R₇Mg halogenidas. Reakcija vykdoma inertiniame organiniame tirpiklyje, pageidautina, nepoliariniame aprotoniniame tirpiklyje, tokiame kaip

benzenas, eteriai, pvz., dietilo eteris, tetrahidrofuranas. Po to seka tarpinio komplekso hidrolizė ir gaunamas junginys, atitinkantis I formulę, kurioje R_3 yra COR_7 , kur R_7 yra C_1-C_6 alkilas, C_2-C_6 alkenilas arba arilas.

k. Atliekamas 5-alkentiochromano/chromano darinio, atitinkančio formulę I, kurioje R_3 yra C_2-C_6 alkenilo grupė, hidrinimas panaudojant H_2/Pd , H_2/Pt arba $H_2/Renėjaus$ nikelį arba kalio azodikarboksilatą, siekiant gauti atitinkamą tiochromano/chromano derinį, išreiškiamą I formule, kurioje R_3 yra C_1-C_6 alkilas.

l. Atliekamas junginio, atitinkančio (II) formulę,

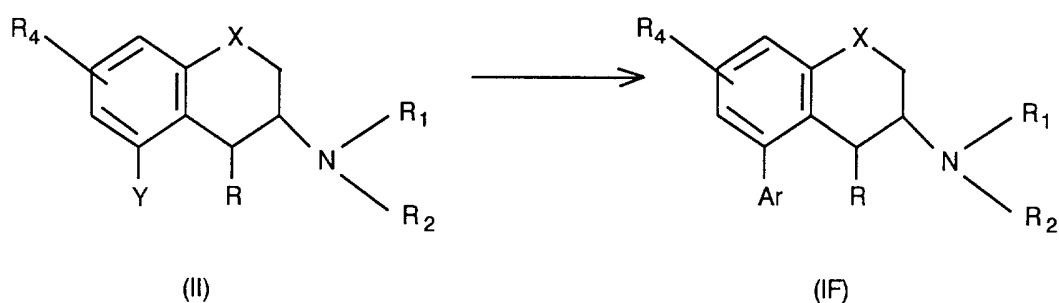


kurioje Y yra atskeliamoji grupė, tokia, kaip trifluormetansulfonatas (Tf), fosfonatas, halogenas, toks, kaip Br arba J, o R, R_1 ir R_2 turi aukščiau nurodytas reikšmes, grupės Y pakeitimas R_3 , kai R_3 reiškia C_2-C_6 alkenilo grupę (IE).

Junginį (II) galima paversti junginiu (IE). Tuo tikslu įvykdoma jo reakcija su pereinamuoju metalu, tokiu, kaip Pd arba Ni, kuris gali sudaryti ligando kompleksą ir būti prijungiamu oksidavimo būdu. Tinkamas alkenilo pakaitas gali būti įvedamas, veikiant tinkamu trialkilalkenilo alavu.

Papildomais reagentais yra aminas, pvz., trietilaminas bei ličio druska, pvz., ličio chloridas. Pageidautina reakciją vykdyti poliariniame aprotoniniame tirpale, tokiaime, kaip dimetilformamidas, dioksanas, acetonitrilas arba dimetilsulfoksidas temperatūroje tarp 40 ir 120°C.

m. Atliekamas junginio, atitinkančio II formulę,



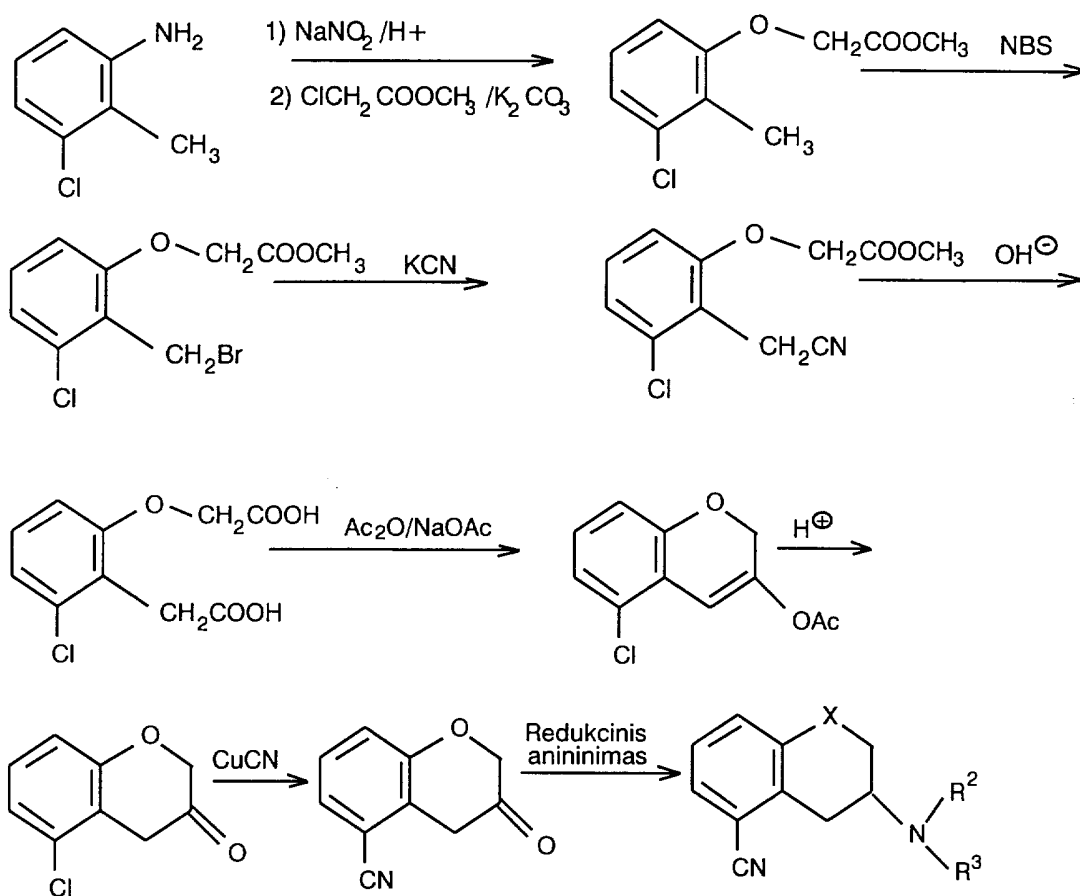
kurioje Y yra atskeliamoji grupė, kaip trifluormetansulfonatas (Tf), fosfanatas, halogenas, toks, kaip Br arba J, o R, R₁ ir R₂ turi aukščiau nurodytas reikšmes, grupės Y pakeitimas penkianariu arba šešianariu arilu (Ar).

Toks arilas savo sudėtyje gali turėti 1 arba 2 heteroatomus, pasirenkamus iš N, O arba S tarpo ir kuris gali būti arba pakeistas arba dviem gretimais anglies atomais sukondensuotas su arilo žiedu, kaip apie tai buvo kalbama anksčiau ir sudaryti formule IF išreiškiamą junginį.

Junginį (II) galima paversti junginiu (IF), tuo tikslu įvykdžius jo reakciją su pereinamuoju metalu, tokiu, kaip Pd arba Ni, galinčiu sudaryti ligando kompleksą ir būti prijungtu oksidavimo būdu. Tinkamas arilo pakaitas gali būti įvedamas, veikiant trialkilarilo alavu arba arilboro tipo reagentais.

Kitais reagentais yra aminos, pvz., trietilaminas bei ličio druska, pvz., ličio chloridas. Pageidautina reakciją vykdyti poliariniame aprotoniniame tirpiklyje, tokiame, kaip dimetilformamidas, dioksanas, acetonitrilas arba dimetilsulfoksidas temperatūroje tarp 40 ir 120°C.

Sekantis būdas nušviečia vieną iš galimybių gauti tarpinį darinį, atitinkantį IB formulę:



kurioje R_1 , R^2 ir R^3 turi I formulėje nurodytas reikšmes.

Pagal šį išradimą I formulę atitinkantys junginiai paprastai vartojami peroraliniu ir rektaliniu būdais bei injekcijomis. Tokių farmacinių kompozicijų sudėtyje aktyvusis komponentas paprastai sutinkamas arba kaip laisva bazė arba farmaciškai priimtina netoksiška adityvi rūgšties druska, pvz., hidrochloridas, hidrobromidas, laktatas, acetatas, fosfatas, sulfatas, sulfamatas, citratas, tartratas, oksalatas ir pan., yra farmaciškai priimtinių vienkartinių dozių pavidalo. Dozavimo forma gali būti kieta, pusiau kieta arba skysta. Paprastai aktyvios medžiagos kiekis sudaro tarp 0,1 ir 99% kompozicijos svorio. Konkrečiau kalbant, injekcijoms skirtose kompozicijose jos yra tarp 0,5 ir 20% kompozicijos svorio ir nuo 0,2 iki 50% peroralinės paskirties kompozicijos svorio.

Gaminant peroralinės paskirties savo sudėtyje junginio pagal I formulę turinčias dozes, pasirinktasis junginys gali būti maišomas su kietu

nešikliu, tokiu, kaip laktozė, sacharozė, sorbitas, manitas, krakmolais, tokiais, kaip bulvių krakmolai, kukurūzų krakmolai arba amilopektinas, celiuliozės dariniais, rišamąja medžiaga, tokia, kaip želatina ar polivinilpirolidonas, riebumo suteikiančia medžiaga, tokia, kaip magnio stearatas, kalcio stearatas, polietilenglikolis, vašakai, parafinas ir pan. bei presuojamos tabletėmis. Jeigu reikalingos turinčios dangą tabletės, jų šerdys, paruoštos aukščiau nurodytu būdu, gali būti dengiamos koncentruotu cukraus tirpalu, savo sudėtyje turinčiu, pvz., gumiarabiko, želatinos, titano dioksido ir pan. Alternatyviai tabletės gali būti dengiamos žinomu polimeru, ištirpintu lakiame organiniame tirpiklyje arba tirpiklių mišinyje. Kad būtų lengviau atskirti tabletes su skirtingu aktyvių junginių kiekiu arba su skirtingomis aktyviomis medžiagomis, į dangą gali būti dedama dažų.

Gaminant minkštos želatinos kapsules, aktyvioji medžiaga gali būti, pvz., maišoma su augaliniu aliejumi arba polietilenglikoliu. Kietose želatinos kapsulėse gali būti aktyviosios medžiagos granulių, kurioms gauti panaudoti arba aukščiau nurodyti tablečių gamyboje vartojami užpildai, pvz., laktozė, sacharozė, sorbitas, manitas, krakmolai (pvz., bulvių krakmolai, kukurūzų krakmolai arba amilopektinas), celiuliozės dariniai arba želatina.

Rektalizės paskirties dozių forma gali būti suspensijos arba tirpalai arba jos gali būti gaminamos kaip supozitoriai, savo sudėtyje turintys aktyvios medžiagos, sumaišytos su neutraliu riebaliniu pagrindu arba tai gali būti iš želatinos pagamintos rektalinės kapsulės, susidedančios iš aktyviosios medžiagos, sumaišytos su augaliniu aliejumi arba parafino alyva.

Skystos peroralinės paskirties kompozicijos gali būti išleidžiamos kaip sirupai ar suspensijos. Tai, pvz., gali būti tirpalai, savo sudėtyje turintys nuo maždaug 0,2 iki 20% pagal svorį čia aprašytos medžiagos, balansu panaudojant cukrų bei etanolio, vandens, glicerino ir propolenglikolio mišinį. Papildomai tokiose skystose kompozicijose gali būti dažančių bei

skonių suteikiančių medžiagų. Sacharinas ir karboksimetilceliuliozė arba bet kokie kiti žinomi užpildai gali būti naudojami kaip tvirtumo suteikianti medžiaga.

Injekcijomis vartojami parenteralinės paskirties tirpalai gali būti ruošiami, ištirpinant vandenyje tirpios farmaciškai priimtinos aktyviosios medžiagos druskos. Pageidautina, kad jos koncentracija būtų nuo 0,5 iki 10% pagal masę. Šių tirpalų sudėtyje taip pat gali būti stabilizuojančių ir/arba buferinių medžiagų. Juos patogiau fasuoti įvairios talpos ampulėse.

Terapiniam žmonių gydymui tinkamomis šį išradimą atitinkančių junginių dozėmis yra 0,01-100 mg/kg kūno svorio peroralinio vartojimo atveju ir 0,001-100mg/kg kūno svorio parenteralinio vartojimo atveju.

Darbiniai pavyzdžiai

Šį išradimą toliau nušviečia sekantys pavyzdžiai.

Pavyzdys 1. 3-dipropilamin-5-trifluormetansulfonilchromanas.

3-dipropilamin-5-hidroksichromanas (Thornberg et al. Acta Pharm. Suec. 24 (1987) (1,4 g, 4,0 mol) ir N,N-dimetilaminpiridinas (0,1 g, 0,75 g) ištirpinami 50 ml metileno dichlorido (CH_2Cl_2) ir ataušinami iki -30°C . Papildomai pilama 2, 4, 6 kolidino (0,75 ml, 5,7 mmol), o po to - trifluormetano sulforūgšties anhidrido (1,0 ml, 6,0 mmol). Tirpalas 3 valandas maišomas -20°C temperatūroje, o po to jam leidžiama pasiekti kambario temperatūrą. Tirpalas plaunamas NaHCO_3 , džiovinama Na_2SO_4 ir išgarinamas iki sausumo. Galiausiai blyškiai geltonos spalvos alyva išvaloma staigios chromatografijos būdu (silikagelio kolonėlė), eliuentu naudojant etilo acetato/heksano mišinį, paruoštą santykiu 1:9.

Išga: 55%, lyd. taškas: $125-127^\circ\text{C}$ (oksalatas).

Pavyzdys 2. 3-dipropilamin-5-metiloksikarbonilchromanas.

3-dipropilamin-5-trifluormetansulfonilchromanas (pavyzdys 1; 4,43 g, 11,6 mmol) ištirpinamas 80 ml dimetilformamido-metanolio mišinyje, paruoštame santykiu 6:2. Tirpalas degazuojamas (100 mm Hg, 20°C, 15 min.). Po to pilama PdOAc₂ (76 mg, 0,34 mmol) 1,3-bis-difenilfosfinopropano (141 mg, 0,34 mmol) ir trietilamino (3,5 ml, 25 mmol). Mišinys pašildomas CO iki 70° temperatūros ir maišomas 5 valandas. Tirpalas ataušinamas, skiedžiamas toluenu (200 ml), plaunamas vandeniniu NaHCO₃, džiovinamas Na₂SO₄ ir garinamas iki sausumo. Alyva išvaloma staigios chromatografijos būdu (silikagelio kolonėlė), eliuentu naudojant etilo acetato/heksano mišinį, paruoštą santykiu 1:8.

Išgaiga: 78%, lyd. taškas 150-152°C (hidrochloridas).

Pavyzdys 3. 3-dipropilamin-5-karbamoilchromanas.

3-dipropilamin-5-metiloksichromanas (pavyzdys 2; 400 mg, 1,37 mmol) ištirpinamas 10 ml metanolio ir NaOH (60 mg, 1,5 mmol) ir papildomai įpilama 2 ml vandens. Mišinys virinamas su grįžtamu šaldytuvu 5 valandas ir ataušinamas, išfiltruojamas pro Celite ir nugarinamas iki sausumo. Nuosėdos 30 minučių virinamos su grįžtamu šaldytuvu SOCl₂ (5 ml, 68 mol). Po to perteklinis SOCl₂ kiekis pašalinamas vakuume ir dervos pavidalu gaunamas 3-dipropilamin-5-chloroformilchromano hidrochloridas. Blyškiai rudos spalvos derva ištirpinama CH₂Cl₂ (50 ml) ir 2 minutes leidžiama NH₃ (dujinis). Tirpalas plaunamas vandeniniu NaHCO₃ tirpalu, džiovinamas Na₂SO₄ ir nugarinamas iki sausumo. Alyva išvaloma staigios chromatografijos būdu (silikagelio kolonėlė), eliuentu naudojant etilo acetato-heksano mišinį, paruoštą santykiu 1:4. Išgaiga - 80%, BMR-C¹³: 172,0, 154,9, 136,5, 126,9, 120,4, 119,1, 118,6, 67,8, 53,0, 52,6, 26,1, 22,4, 21,9, 14,1, 11,7.

Pavyzdys 4. 3-dipropilamin-5-N,N-dimetilkarbamoilchromanas.

Nurodytas norimas junginys gaunamas analogišku aprašytam pavyzdyje 3 būdu, pradedant nuo 3-dipropilamin-5-metiloksikarbonilchromano, vietoje NH_3 (dujų) naudojant dimetilaminą (dujinį). BMR- C^{13} : 189,3, 170,3, 149,9, 137,4, 126,7, 126,1, 124,0, 65,8, 64,7, 48,2, 47,7, 30,7, 26,0, 15,1, 10,9.

Pavyzdys 5. 3-dipropilamin-5-N,N-diizopropilkarbamoilchromanas.

Nurodytas norimas junginys gaunamas analogišku aprašytam pavyzdyje 3 būdu, pradedant nuo 3-dipropilamin-5-metiloksichromano. Lyd. taškas: 228-230°C (hidrochloridas).

Pavyzdys 6. 3-dipropilamin-5-N-metilkarbamoilchromanas.

Nurodytas norimas junginys gaunamas analogišku aprašytam pavyzdyje 3 būdu, pradedant nuo 3-dipropilamin-5-metiloksikarbonilchromano, vietoje NH_3 (dujinio) vartojant metilaminą (dujinį). Lyd. taškas: 95-97°C (oksalatas).

Pavyzdys 7. 3-dipropilamin-5-acetilchromanas.

3-dipropilamin-5-chloroformilchromano hidrochloridas (4,42 g, 13,2 mmol), gautas iš 3-dipropilamin-5-metoksikarbonilchromano (pavyzdys 2) analogišku aprašytam pavyzdyje 3 būdu sausame tetrahidrofurane (20 ml) pilamas į iš anksto paruoštą ličio dimetilkuprato tirpalą, paruoštą iš MeLi ir Cul 200 ml tetrahidrofurano -78°C temperatūroje. Tirpalas maišomas 15 minučių -78°C temperatūroje, o po to per 10 minučių jam leidžiama pasiekti kambario temperatūrą. Po to lėtai pilama 30 ml vandens. Organinė fazė nupilama, džiovinama Na_2SO_4 ir nugarinama iki

sausumo. Nuosėdos išvalomos staigios chromatografijos būdu (silikagelio kolonėlė), eluentu naudojant etilo acetato-heksano mišinį, paruoštą santykiu 1:8. Norimas junginys kristalinamas druskos pavidalu iš etilo acetato. Lyd. taškas: 106-108°C (oksalatas).

Pavyzdys 8. 3-dipropilamin-5-ciklopropilkarbonilchromanas.

Nurodytas norimas junginys gaunamas analogišku aprašytam pavyzdyje 7 būdu, vietoje ličio dimetilkupratą pakeičiant ličio diciklopropilkupratu (J. Org. Chem., 41 (22), 1976). Lyd. taškas: 100-102°C (oksalatas).

Pavyzdys 9. 3-dipropilamin-5-tretbutilkarbonilchromanas.

Nurodytas norimas junginys gaunamas analogišku aprašytam pavyzdyje 7 būdu, ličio dimetilkuprato naudojant ličio di-tretbutilkupratą (iš tretbutillio ir CuBr Me₂S komplekso).

Pavyzdys 10. 3-dipropilamin-5-izopropilkarbonilchromanas.

Nurodytas norimas junginys gaunamas analogišku aprašytam pavyzdyje 7 būdu, ličio dimetilkuprato naudojant magnio diizopropilkupratą (iš izopropilmagnio chlorido ir CuBr Me₂S komplekso). Lyd. taškas: 60-62°C (oksalatas).

Pavyzdys 11. 3-dipropilamin-5-(4-fluorfenilkarbonil)chromanas.

Nurodytas norimas junginys gaunamas analogišku aprašytam pavyzdyje 7 būdu, vietoje ličio dimetilkuprato naudojant magnio di-(4-fluorfenil)kupratą (gaunamą iš 4-fluorfenilmagnio bromido ir CuI). Lyd. taškas: 98,3-98,4°C (oksalatas).

Pavyzdys 12. 3-dipropilamin-5-(2-tienilkarbonil)chromanas.

Nurodytas norimas junginys gaunamas analogišku aprašytam pavyzdyje 7 būdu, ličio dimetilkupratą pakeičiant ličio di-(2-tienil)kupratu (iš 2-tienilo ličio ir CuI). Lyd. taškas: 97-88,5°C (oksalatas).

Pavyzdys 13. 3-dipropilamin-5-izopropenilchromanas.

Metiltrifenilfosfonio bromidas (0,62 g, 1,74 mmol) ištirpinamas sausame etilo eteryje (20 ml) azoto atmosferoje kambario temperatūroje. Papildomai įpylus n-BuLi (0,7 ml, 2,5 M, 1,74 mmol), tirpalas maišomas 4 valandas. 3-dipropilamin-5-acetilchromanas (pavyzdys 7; 0,40 g, 1,45 mmol) ištirpinamas sausame etilo eteryje (2,0 ml). Šis tirpalas supilamas į anksčiau paruoštą Vitigo reagentą. Mišinys maišomas kambario temperatūroje per naktį. Tirpalas skiedžiamas toluenu ir plaunamas vandeniu. Išdžiovinus organinę fazę Na₂SO₄ ir išgarinus iki sausumo, gaunama kieta medžiaga, kuri galiausiai išvaloma staigios chromatografijos būdu, eluentu naudojant etilo acetato-heksano mišinį, paruoštą santykiu 1:4. Surinktos frakcijos nugarinamos ir gaunamas bespalvio tepalo pavidalo norimas junginys. BMR-C¹³: 11,82, 21,94, 24,28, 26,69, 52,79, 53,64, 67,70, 115,03, 118,73, 120,07, 126,83, 144,88, 145,27, 154,03.

Pavyzdys 14. 3-dipropilamin-5-aminochromanas.

3-dipropilamin-5-metiloksikarbonilchromanas (pavyzdys 2; 1,0 g, 3,4 mmol) ištirpinamas metanolyje (20 ml). Dar įpilama hidroksido (0,16 g, 4,1 mmol) tirpalo vandenyje (1,0 ml) ir tirpalas azote virinamas per naktį su grįžtamu šaldytuvu. Tirpalas nugarinamas iki sausumo, įpilama tolueno (20 ml) ir tirpalas vėl nugarinamas iki sausumo. Nuosėdos ištirpinamos 200 ml tolueno, įpilama difenilfosforilazido (1,87 g, 6,8 mmol) ir tirpalas 2 valandas virinamas su grįžtamu šaldytuvu. Papildomai įpilama metanolio ir

virinimas su grįžtamu šaldytuvu tęsiamas dar dvi valandas. Tirpalas ataušinamas, plaunamas vandeniu ir ekstrahuojamas vandeniu atskiesta druskos rūgštimi. Rūgštinė vandens fazė neutralizuojama vandeniniu NaOH tirpalu. Tolueno fazė džiovinama natrio sulfatu ir nugarinama iki sausumo. Nuosėdos ištirpinamos etanolyje; savo sudėtyje turinčiame 10% NaOH (10 ml) ir gautasis tirpalas virinamas per naktį su grįžtamu šaldytuvu. Tirpalas ataušinamas ir skiedžiamas toluenu. Atlikus plovimą vandeniu, organinės fazės džiovinimą ir nugarinimą iki sausumo, gaunamas alyvos pavidalo norimas junginys, kuris paverčiamas dihidrochlorido druska. Lyd. taškas - 173-174°C.

Pavyzdys 15. 3-dipropilamin-5-nitrochromanas.

3-dipropilamin-5-aminochromanas (pavyzdys 14, 0,050 g, 0,20 mmol) ištirpinamas trifluoracto rūgšties (0,080 ml, 1,0 mmol) mišinyje vandenyje (5 ml). Skaidrus tirpalas ataušinamas iki 0-4°C temperatūros. Energingai maišant, lašinamas natrio nitritas (0,017 g, 2,5 mmol), ištirpintas vandenyje (1,0 ml). Tirpalas maišomas 15 minučių ir neutralizuojamas kalcio karbonatu. Įpilama natrio nitrito (0,50 g, 7,2 mmol), ištirpinto vandenyje (1,0 ml), o po to - vario sulfato (0,10 g, 0,62 mmol) ir vario (1) oksido mišinio vandenyje (1,0 ml). Tirpalas 0°C temperatūroje maišomas 20 minučių ir 2 valandas kambario temperatūroje. Tirpalas ekstrahuojamas dietilo eteriu. Organinė fazė džiovinama natrio sulfato ir nugarinama iki sausumo. Nuosėdos išvalomos silikagelio kolonėlėje staigios chromatografijos būdu, eluentu naudojant etilo acetato-heksano mišinį, paruoštą santykiu 1:9 ir gaunamas norimas junginys. Lyd. taškas: 150-151°C (hidrochloridas).

Pavyzdys 16. 3-dipropilamin-5-azidochromanas.

3-dipropilamin-5-aminochromanas (pavyzdys 14; 0,050 g, 0,20 mmol) diazotinamas pavyzdyje 15 aprašytu būdu. Pamašius 15 minučių, pilama natrio azido (0,026 g, 0,4 mmol), ištirpinto vandenyje (1,0 ml). Po per naktį trunkančio maišymo 5°C temperatūroje tirpalas apdirbamas ir išvalomas 15 pavyzdyje aprašytu būdu ir gaunamas norimas junginys. Lyd. taškas: 167-168°C (oksalatas).

Pavyzdys 17. 3-dipropilamin-5-(pirol-1-yl)-chromanas.

3-dipropilamin-5-aminochromanas (pavyzdys 14; 0,60 g, 2,42 mmol) ištirpinamas acto rūgštyje (10 ml) ir įpilama 2,5-dimetoksitetrahidrofurano (0,40 g, 3,0 mmol). Tirpalas virinamas 1 valandą su grįžtamu šaldytuvu. Tirpalas neutralizuojamas vandeniniu NaOH tirpalu ir ekstrahuojamas toluenu. Organinė fazė džiovinama natrio sulfatu ir nugarinama iki sausumo. Nuosėdos išvalomos silikagelio kolonėlėje staigios chromatografijos būdu, eliuentu naudojant etilo acetato-heksano mišinį, paruoštą santykiu 1:9 ir gaunamas norimas junginys. BMR-C¹³: 111,75, 21,89, 24,81, 52,69, 53,15, 67,94, 108,93, 115,67, 118,22, 118,44, 121,87, 127,22, 141,47, 155,27.

Pavyzdys 18. 3-(metil(3-fenilpropil)amino)-5-hidroksichromanas.

3-amino-5-metoksichromanas (Thornberg et. al. Acta Pharm. Suec. 24 (1987) (2,0 g, 9,28 mmol) ištirpinamas metanolyje (50 ml) ir acto rūgštimi nustatomas pH 6,0. Tirpalas ataušinamas iki 0°C temperatūros ir kartu su n-fenilpropanoliu (1,22 ml, 9,28 mmol) pilama natrio cianoborohidrido (0,87 g, 13,8 mmol). Aušinimas nutraukiamas ir tirpalas 4 valandas maišomas kambario temperatūroje. Įpilama formaldehido (0,42 g, 14 mmol) bei natrio cianoborohidrido (0,87 g, 9,28 mmol) ir maišymas

tęsiamas per naktį kambario temperatūroje. Tirpalas skiedžiamas toluenu ir plaunamas vandeniu. Po džiovinimo natrio sulfatu ir garinimo susidaro alyva. Alyva išvaloma silikagelio kolonėlėje staigios chromatografijos būdu, eliuentu naudojant etilo acetato-heksano mišinį, paruoštą santykiu 1:4. Alyva 1 valandą 120°C temperatūroje veikiama HBr (47% vand.). Tepalas ataušinamas ir neutralizuojamas natrio hidroksidu ir ekstrahuojamas toluenu. Oraganinė fazė džiovinama, nugarinama ir gaunamas alyvos pavidalo norimas junginys. BMR-C¹³: 22,502, 29,09, 33,44, 38,119, 53,66, 67,75, 102,04, 109,20, 110,46, 125,78, 127,05, 128,36, 142,20, 155,29, 158,28.

Pavyzdys 19. 3-(metil(3-fenilpropil))amino-5-metiloksikarbonil-chromanas.

3-(metil(3-fenilpropil))amino-5-hidroksichromanas (pavyzdys 18; 1,0 g, 3,37 mmol) ištirpinamas CH₂Cl₂ (20 ml) -20°C temperatūroje. -20°C temperatūroje azote pilama piridino (0,32 ml, 4 mmol), trifluormetansulfurūgšties anhidrido (0,65 ml, 5,9 mmol) ir dimetilaminpiridino (0,041 g, 0,59 mmol). Tirpalas maišomas 3 valandas -20°C temperatūroje. Aušinimas nutraukiamas, tirpalas skiedžiamas toluenu, plaunamas vandeniniu natrio hidrokarbonatu, džiovinamas natrio sulfatu, filtruojamas pro silikagelį ir nugarinamas iki sausumo. Likusioji tepalo dalis ištirpinama 13 ml degazuoto metanolio-dimetilformamido tirpalo, paruošto santykiu 3:10. Įpilama paladžio acetato (0,056 g, 0,25 mmol), 1,3-bis-(difenilfosfin)propano (0,103 g, 0,25 mmol) bei trietilamino (0,76 ml, 5 mmol). Energingai maišant, pro tirpalą praleidžiamas CO (dujinis). Slėgis reakcijos inde pakeliamas iki 20,2 KPa(e), tuo tikslu panaudojant baloną su CO (dujos), kuriame įrengtas regulatorius. Maišymas 75°C temperatūroje tęsiamas per naktį. Nustatomos normalios slėgio ir temperatūros reikšmės, tirpalas skiedžiamas toluenu ir plaunamas vandeniu. Organinė fazė džiovinama ir nugarinama iki

sausumo. Likusioji alyvos dalis išvaloma silikagelio kolonėlėje staigios chromatografijos būdu, eliuentu naudojant etilo acetato-heksano mišinį, paruoštą santykiu 1:4. Surinktos frakcijos nugarinamos ir bespalvės alyvos pavidalu gaunamas norimas junginys. BMR- C^{13} : 26,88, 29,00, 33,20, 37,85, 51,64, 53,37, 55,44, 67,24, 120,60, 123,06, 123,40, 125,59, 126,47, 128,17, 128,24, 130,36, 142,01, 154,93, 167,29.

Pavyzdys 20. 3-(metil(3-fenilpropil))amino-5-N-metilkarbamoil-chromanas.

3-(metil-(3-fenilpropil))amino-5-metiloksikarbamoilchromanas (pavyzdys 19; 0,32 g, 0,94 mmol) ištirpinamas metanolyje (10 ml). Įpilama NaOH (0,08 g, 2 mmol) ištirpinto 1 ml vandens ir tirpalas virinamas azote per naktį su grįžtamu šaldytuvu. Tirpalas nugarinamas iki sausumo, o po to dar kartą iki sausumo kartu su toluenu (10 ml). Likusioji kieta medžiaga virinama 30 minučių $SOCl_2$ su grįžtamu šaldytuvu ir nugarinama iki sausumo. Blyškiai rudos spalvos derva ištirpinama tetrahidrofurane (20 ml) ir, energingai maišant, 1 minutę veikiama metilaminu (g). Tirpalas skiedžiamas toluenu ir plaunamas natrio hidrokarbonato vandeniniu tirpalu. Po džiovinimo ir nugarinimo susidaro derva, kuri galiausiai išvaloma silikagelio kolonėlėje dujų chromatografijos būdu, eliuentu naudojant etilo acetato-heksano mišinį, paruoštą santykiu 1:2. Surinktos frakcijos nugarinamos ir gaunamas bespalvės dervos pavidalo norimas junginys. Kristalinimo iš etilo acetato metu susidaro baltų adatėlių pavidalo oksalatas. Lyd. taškas: 150-151°C (oksalatas).

Pavyzdys 21. 3-dipropilamin-5-trifluormetansulfoniltiochromanas.

3-dipropilamin-5-hidroksibenzotipiranas (Europos patentas EP 0222 996; 420 mg, 1,58 mmol) ir kolidinas (0,27 g, 0,29 mmol) ištirpinami 15 ml CH_2Cl_2 ir ataušinami iki -30°C temperatūros. Lašinamas

trifluormetansulforūgšties anhidridas (0,54 g, 0,32 ml). Leidžiama pasiekti kambario temperatūrą ir po 20 minučių skiedžiama metileno dichloridu. Tirpalas skiedžiamas prisotintu NaHCO_3 , džiovinamas Na_2SO_4 ir garinamas vakuume.

Silikagelio kolonėlėje chromatografuojama, eliuentu naudojant CHCl_3 . Kaip bazė gaunama 0,62 g norimo junginio. Išėiga: 98%. Lyd. taškas: $37-38^\circ\text{C}$; BMR- C^{13} (200 Mhz - CDCl_3), δ , m.d. 148,3, 136,7, 128,4, 127,2, 126,3, 122,0, 117,1, 115,2, 55,6, 52,5 28,0, 26,6, 22,6, 11,8.

Pavyzdys 22. 3-dipropilamin-5-metiloksikarboniltiochromanas.

3-dipropilamin-5-hidroksibenzotipiranas (Europos patentas EP 0222 996; 620 mg, 1,6 mmol) ištirpinamas 11 ml dimetilformamido/metanolio, sumaišytų santykiu 6:2 ir tirpalas degazuojamas (10 mm, 22°C , 15 min.). Į reakcijos mišinį pilama Pd (OAc) $_2$ (11 mg), 1,3-bis-difenilfosfinpropano (19 ml) ir trietilamino (0,48 ml, 0,35 g).

Mišinys anglies monoksido atmosferoje pašildomas iki 70°C ir maišomas 5 valandas. Tirpalas ataušinamas, skiedžiamas 30 ml tolueno, plaunamas prisotintu NaHCO_3 , džiovinamas Na_2SO_4 ir garinamas vakuume.

Chromatografuojama silikagelio kolonėlėje su eliuentu, panaudojant CHCl_3 gradientą iki 10% Et OAc/ CHCl_3 . Gelsvos spalvos alyvos pavidalu gaunama 310 mg norimo junginio (bazės). Išėiga: 64%. BMR- C^{13} (200 MHz- CDCl_3) m.d. 168,2, 136,6, 134,8, 131,6, 130,1, 126,5, 125,7, 56,7, 52,5, 52,1, 30,4, 28,0, 22,3, 11,9.

Pavyzdys 23. 3-dipropilamin-5-acetiltiochromanas.

3-dipropilamin-5-metiloksikarboniltiochromanas (pavyzdys 22; 310 mg, 1,01 mmol) ištirpinamas 8 ml metanolio ir įpilama 60 mg natrio hidroksido, ištirpinto 2 ml vandens. Po 5 valandų trukmės virinimo su grįžtamu

šaldytuvu mišinys ataušinamas ir garinamas vakuume. Nuosėdos ištirpinamos tionilo chloride (5 ml) ir 1 valandą virinamos su grįžtamu šaldytuvu. Vakuume išgarinus perteklinį tionilo chlorido kiekį, gaunama derva.

Likęs dervos kiekis ištirpinamas minimaliame tetrahidrofurano kiekyje ir lašinamas į atšaldytą (-78°C) ličio dimetilkuprato (2,02 mmol) tirpalą 20 ml tetrahidrofurano.

Reakcijos mišinys 15 minučių maišomas -78°C temperatūroje. Po to jam leidžiama pasiekti aplinkos temperatūrą ir po 10 minučių reakcija nutraukiama, įpilant 0,9 ml vandens. Reakcijos mišinys filtruojamas pro „Celite“ ir nugarinamas iki sausumo.

Nuosėdos ištirpinamos eteryje, plaunamos prisotintu NaHCO_3 , veikiamos sūrymu, džiovinamos Na_2SO_4 ir nugarinamos vakuume. Alyvos pavidalu gaunama nevalyta bazė. Nevalytos nuosėdos išgryninamos silikagelio kolonėlėje chromatografijos būdu, eliuentu naudojant CHCl_3 gradientą iki 5% Et OAc/ CHCl_3 .

Ištirpinus gryną bazę eteryje ir papildomai įlašinus perteklinį HCl tirpalo eteryje kiekį, gaunama hidrochlorido druska. Po perkristalinimo trichlormetane/dietileno eteryje kietos baltos medžiagos pavidalu gaunama 92 mg norimo junginio. Išeiiga: 27%. Lyd. taškas: $141\text{--}142^{\circ}\text{C}$. BMR- C^{13} (200 MHz- CDCl_3) m.d. 201,9, 138,4, 135,9, 131,7, 131,2, 127,2, 127,0, 59,9, 54,1, 51,8, 29,9, 97,9, 26,1, 18,6, 18,2, 11,6.

Pavyzdys 24. 5-alkil-3-(dipropilamino)tiochromanas.

Į 3-(dipropilamin)-5-trifluormetansulfoniltiochromano (pavyzdys 21; 1,28 g, 3,22 mmol), tetrakis (trifenilfosfin) paladžio (0) (76 mg, 0,064 mmol) ir keleto 2,6-di-t-butil-4-metilfenolio kristalų tirpalą bevandeniame toluene dedama 1,17 g (1,1 ml, 3,53 mmol) tributilalitino. Gautasis tirpalas 4 valandas virinamas su grįžtamu šaldytuvu, o po to į ataušintą tirpalą

pilama piridino (1 ml), o dar po to 2,1 ml vandenilio fluorida-piridino komplekso (Stile J.K. et al. JOC 52 (1987), 422).

Po 1 valandos trukmės maišymo kambario temperatūroje reakcijos mišinys skiedžiamas 50 ml dietilo eterio ir paeiliui veikiamas 50 ml 1 M NaOH tirpalo, H₂O (X2), plaunamas prisotintu NaCl tirpalu ir džiovinamas NaSO₄. Po filtravimo ir tirpiklio pašalinimo vakuume gaunamas tamsios alyvos pavidalo nevalytas produktas.

Chromatografuojama silikagelio kolonėlėje, eliuentu naudojant heksaną iki 5% Et OAc/heksane. Šviesiai geltonos spalvos alyvos pavidalu gaunama 0,85 norimo junginio (bazės). Išeiga: 91%. BMR-C¹³ (200 MHz-CDCl₃) m.d. 139,0, 136,5, 134,0, 133,0, 126,1, 125,9, 125,0, 116,0, 57,0, 52,6, 37,7, 29,5, 27,7, 22,5, 11,9.

Bazės dalis atskiriama ir paverčiama hidrochlorido druska, tuo tikslu ištirpinant gryną bazę eteryje ir prilašinant perteklinį HCl tirpalo eteryje kiekį. Po perkristalinimo (AcCN-Et 20-heksanas) gaunama kieta balta medžiga. Lyd. taškas: 164-165°C.

Pavyzdys 25. 3-(dipropilamin)-5-propiltiochromano hidrochloridas.

Į maišomą kalio azodikarboksilatą (0,76 g, 3,9 mmol) (šviežiai paruoštą iš dietilo azokarboksilato ir kalio hidroksido ir 5-alil-3-(N,N-dipropilamin)-tiochromano (pavyzdys 24; 0,4 g, 1,4 mmol) suspensiją 10 ml bevandenio metanolio ledinės acto rūgšties/metanolio tirpalas (paruoštas santykiu 1:4) pilamas tol, kol išnyksta geltona spalva (suteikta kalio druskos).

Po 30 minučių trukmės maišymo kambario temperatūroje įdedama dar kalio azodikarboksilato (200 mg) ir, kaip anksčiau, atliekamas ardymas. Šis procesas tęsiamas tol, kol analizė (dujų chromatografijos) parodo, jog pradinės medžiagos jau nėra likę.

Reakcijai pasibaigus (2 valandos, 4 kartus dėta kalio druskos), tirpiklis vakuumu pašalinamas. Į likučius pilama 2M NaOH tirpalo, kuris ekstrahuojamas du kartus dietilo eteriu. Sujungti organiniai ekstraktai veikiami prisotintu NaCl tirpalu ir džiovinami Na_2SO_4 . Pašalinus tirpiklį vakuumu, šviesios spalvos alyvos pavidalu gaunama nevalyta bazė.

Chromatografuojama silikagelio kolonėlėje, eluentu naudojant heksano gradientą iki 5% Et OAc/heksano, duoda norimą junginį (bazę), kuris yra skaidraus tepalo pavidalo. Hidrochlorido druska gaunama, ištirpinant gryną bazę eteryje ir prilašinant perteklinį HCl tirpalo eteryje kiekį. Po perkristalinimo (chloroformas - Et_2O) gaunama 0,30 g kietos baltos medžiagos. Išiga: 66%. Lyd. taškas: 150-151°C. BMR- C^{13} (bazės, 200 MHz- CDCl_3) m.d. 141,6, 133,7, 132,8, 125,8, 125,6, 124,5, 57,1, 52,6, 35,3, 29,5, 27,6, 23,6, 22,4, 14,3, 11,9.

Farmakologija

Farmakologinis žmonių depresijos gydymas

Esama įrodymų, jog depresija sergančių pacientų centrinėje nervų sistemoje gali būti pažeistas impulsų perdavimas neuronais. Atrodo, kad šie sutrikimai yra susiję su neuroniniais noradrenalino (NA) bei 5-hidroksitriptamino (5-HT) perdavėjais. Laikoma, kad vaistai, dažniausiai naudojami depresijos gydymui, veikia pagerindami vieno arba šių abiejų fiziologinių agonistų atliekamų impulsų perdavimą neuronais. Turimi duomenys leidžia galvoti, kad 5-HT neuroninio pralaidumo pagerinimas visų pirma pagerina sergančiojo depresija nuotaiką bei sumažina nerimą, kai tuo tarpu noradrenalino pralaidumo neuronais pagerinimas sustiprina sergančiųjų depresija asmenų slopinimo simptomus. Pastaraisiais metais buvo dedama daug pastangų, siekiant sukurti naujus aukšto selektyvumo vaistus, skirtus pagerinti centrinėje nervų sistemoje vykstantį neuroninį 5-HT pralaidumą.

Paprastai šiandieną depresijos gydymui skirti vaistai turi netiesioginio veikimo mechanizmą, t.y. jie veikia, blokuodami pakartotinį iš centrinėje nervų sistemoje esančių nervų galūnių išsiskiriančių NA ir/arba 5-HT perdavimą neuronais. To dėka padidėja šių perdavėjų koncentracija sinaptiniuose išsišakojimuose ir atkuriamas reikiamas perdavimas neuronais.

Iš esmės skirtingu būdu, įgalinančiu pagerinti perdavimą centrinės nervų sistemos 5-HT neuronais būtų tiesioginio 5-HT receptoriaus agonisto panaudojimas. Šalutiniams poveikiams sumažinti pageidautinas didelis šios rūšies receptorių selektyvumas.

Kitu iš esmės skirtingu 5-HT neuroninio pralaidumo pagerinimo būdu būtų ant 5-HT neuronų ląstelių esančių inhibitorinių autoreceptorių antagonizmas.

Netikėtai buvo pastebėta, kad grupė I formulę atitinkančių junginių turi selektyvų, tiesioginį stimuliuojantį arba slopinantį poveikį centrinių 5-HT receptorių pogrupiui. Kitu pastebėjimu yra tai, kad kai kurie iš šių junginių, vartojami peroraliniu būdu, yra labai gerai įsisavinami. Norint įvertinti 5-HT receptorių selektyvumą bei stimuliuojantį poveikį, buvo įvertintas afiniškumas įvairiems žiurkių smegenyse esantiems receptoriams. Šis darbas buvo atliekamas in vitro sąlygomis receptorių analizės būdu (K_i nM).

Bandymas in vitro: receptorių surišimo analizė

5-HT surišimo analizė.

Kiekvienos žiurkės galvos smegenų žievė + hipokampusas perpjaunami ir homogenizuojami 10 sek. 15 ml ledo šaltumo 50 mM buferinio tirpalo Tris-HCl, 4mM $CaCl_2$ ir 5,7 mM askorbininės rūgšties, preparato Ultra-Turvac (Janke und Kunkel, Staufen, VFR) pagalba nustačius pH 7,5. Po 12,5 minutės centrifugavimo 17000 aps/min. greičiu ($39,800 \times g$ Beckman tipo centrifugoje su aušinimu JA-17 tipo rotoriumi) (Beckman, Palo Alto,

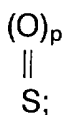
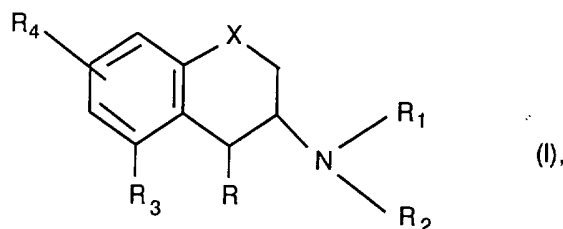
Ca, USA) nuosėdos pakartotinai suspenduojamos tame pat buferiniame tirpale, o homogenizavimas ir centrifugavimas pakartojami. Ant nuosėdų užpilama 5 ml ledo šaltumo 0,32 M sacharozės ir homogenizuojama 5 sekundes. Šie bandiniai laikomi sušaldyti -70°C temperatūroje. Naudojimui jie atskiedžiami buferiniu tirpalu iki 8 mg audinio/ml koncentracijos ir homogenizuojami 10 sekundžių. Audinių homogenatai išlaikomi 10 minučių 37°C temperatūroje, o po to į juos pilama 10 M pargilino. Tada seka 10 minučių trukmės pakartotinis išlaikymas.

Surišimo analizė atliekama Peroutka, J. Neurochem. 47, 529-540 (1986) parašytu būdu. Išlaikymo mišinyje (2 ml) yra ^3H -8-OH-DPAT (nuo 0,25 iki 8nM), 5 mg/ml audinių homogenato 50 mM Tris-HCl buferinio tirpalo, savo sudėtyje turinčio 4,0 mM CaCl_2 ir 5,7 mM askorbininės rūgšties bei pH 7,5. Buvo ištirtos šešios skirtingos ^3H -8-OH-DPAT koncentracijos. Surišimo bandymai prasideda audinių homogenato įdėjimu, o po to seka 10 minučių trukmės išlaikymas 37°C temperatūroje. Išlaikymo mišiniai filtruojami pro Whatman GF/B stiklo filtrus, aprūpintus ląstelių derliaus surinkimo įrenginiu Brandel Cell Harvester (Geithersburg, MD, JAV). Filtrai du kartus plaunami 5 ml ledo šaltumo 50 mM Tris-HCl buferiniu tirpalu, pH 7,5 ir po to Beckman LS 3801 tipo scintiliacine kamera suskaičiuojami impulsai 5 ml preparato Ready-Solv HP (firmos Beckman). Nespecifiški surišimai išmatuojami, į reakcijos mišinį papildomai įpylus 10 μl 5-HT. Surišimo duomenys apdorojami nelineinės mažiausių kvadratų kompiuterinės analizės būdu (Munson and Rodbard, Anal. Biochem. 107, 220-239 (1980)).

Bandymų rezultatai išreiškiami kaip K_i ir išreiškiami nM. Pvz., 3-dipropilamin-5-acetilchromano K_i yra 1,0 nM, 3-dipropilamino-5-karbamoilchromano K_i yra 3,1 nM, 3-dipropilamin-5-metilkarbamoilchromano K_i yra 3,3 nM, o 3-dipropilamin-5-(2-tienilkarbonilchromano) K_i yra 1,7 nM.

APIBRĖŽTIS

1. Junginys pagal formulę



kurioje X yra O arba

p yra sveikas skaičius 0, 1 arba 2;

R yra vandenilis, fluoras arba C₁-C₆ alkilas;

R₁ yra vandenilis, C₁-C₆ alkilas arba C₂-C₆ alkenilas;

R₂ yra vandenilis, C₁-C₆ alkilas, C₂-C₆ alkenilas, C₁-C₄ alkilarilas, kuriame arilas gali turėti 1 arba 2 heteroatomus, pasirinkamus iš N, O arba S tarpo ir pasirinktinai pakeistus halogenu, CN, CF₃, C₁-C₆ alkilu, C₂-C₆ alkenilu arba C₁-C₄ alkoksilo grupe; arba

R₁ ir R₂ kartu gali sudaryti penkianarį arba šešianarį žiedą, galintį savo sudėtyje turėti 1 arba 2 atomus, pasirinktus iš N, O arba S tarpo;

R₃ yra halogenas, CN, CF₃, SO₃CF₃, N₃, NO₂, C₁-C₆ alkilas, C₂-C₆ alkenilas, NH₂, NH₅R₆, COR₇, penkianaris arba šešianaris arilas, galintis savo sudėtyje turėti 1 arba 2 heteroatomus, pasirinktus iš N, O arba S tarpo ir kuris gali būti arba 1) pasirinktinai pakeistas vienu arba daugiau pakaitų, nepriklausomai pasirinktų iš halogeno, CN, CF₃, C₁-C₆ alkilo, C₂-C₆ alkenilo arba C₁-C₄ alkoksilo grupių tarpo arba 2) dviem gretimais anglies atomais būti sukondensuotu su arilo žiedu, o šis žiedas gali pasirinktinai būti pakeistas vienu ar daugiau pakaitų, nepriklausomai pasirinktų iš halogeno, CN, CF₃, C₁-C₆ alkilo, C₂-C₆ alkenilo arba C₁-C₄ alkoksilo grupių tarpo;

R₄ yra vandenilis, C₁-C₆ alkilas arba halogenas;

R_5 yra vandenilis, C_1 - C_6 alkilas arba C_2 - C_6 alkenilas;

R_6 yra C_1 - C_6 alkilas arba C_2 - C_6 alkenilas; arba

R_5 ir R_6 gali kartu sudaryti penkianarį ar šešianarį žiedą, savo sudėtyje galintį turėti 1 arba 2 heteroatomus, pasirinktus iš N, O arba S tarpo;

R_7 yra vandenilis, hidroksilo grupė, chloras, bromas, C_1 - C_6 alkilas, C_2 - C_6 alkenilas, C_1 - C_4 alkoksilas, NR_8R_9 arba penkianaris ar šešianaris arilas, savo sudėtyje galintis turėti 1 arba 2 heteroatomus, pasirinktus iš N, O arba S tarpo ir būti pasirinktinai pakeistas vienu ar keliais halogeno, CN, CF_3 , C_1 - C_6 alkilo, C_2 - C_6 alkenilo ar C_1 - C_4 alkoksilo grupių atomais;

R_8 ir R_9 kiekvienas nepriklausomai yra vandenilis, C_1 - C_6 alkilas, C_2 - C_6 alkenilas, penkianaris ar šešianaris arilas, galintis savo sudėtyje turėti 1 arba 2 heteroatomus, pasirinktus iš N, O arba S tarpo ir pasirinktinai pakeistus halogenu, CN, CF_3 , C_1 - C_6 alkilo, C_2 - C_6 alkenilo, C_1 - C_4 alkoksilo grupėmis arba gali kartu sudaryti penkianarį ar šešianarį žiedą, savo sudėtyje turintį 1 arba 2 heteroatomus, pasirinktus iš N, O arba S tarpo, ir jo enantiomeras arba druska.

2. Junginys pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad X yra O.



3. Junginys pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad X yra S ir p yra 0,1 arba 2.



4. Junginys pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad X yra S ir p, R , R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 bei R_9 yra tokie, kaip apibūdinta 1 punkte su sąlyga, kad, kai R yra vandenilis arba C_1 - C_6 alkilas, tada R_3 negali būti halogenu arba C_1 - C_6 alkilu.



5. Junginys pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad X yra S ir p yra 0, R_1 ir R_4 yra vandenilis, R ir R_2 yra propilas su sąlyga, kad R_3 negali būti propilu.

6. Junginys pagal bet kurį iš 1, 2, 3, 4 ar 5 punktą, *b e s i s k i r i a n t i s* tuo, kad R_3 yra halogenas, CF_3 , C_1-C_6 alkilo, C_2-C_6 alkenilo, NR_5R_6 , COR_7 grupė, penkianaris arba šešianaris arilas, galintis savo sudėtyje turėti 1 arba 2 heteroatomus, pasirinktus iš vandenilio, CN , CF_3 , C_1-C_2 alkilo, C_2-C_6 alkenilo ar C_1-C_2 alkoksilo grupių tarpo ir būti arba 1) pasirinktinai pakeistu vienu arba daugiau pakaitų, pasirinktų iš halogeno, CN , CF_3 , C_1-C_6 alkilo, C_2-C_6 alkenilo arba C_1-C_4 alkoksilo grupių tarpo arba 2) dviem gretimais anglies atomais būti sukondensuotu su arilo žiedu, o šis arilo žiedas gali būti pakeistas vienu ar daugiau pakaitų, nepriklausomai pasirenkamų iš halogeno, CN , CF_3 , C_1-C_6 alkilo, C_2-C_6 alkenilo, C_1-C_4 alkoksilo grupių tarpo;

R_7 yra vandenilis, C_1-C_6 alkilo, C_2-C_6 alkenilo, C_1-C_4 alkoksilo, NR_8R_9 grupė arba gali būti penkianariu ar šešianariu arilu, galinčiu savo sudėtyje turėti 1 arba 2 heteroatomus, pasirenkamus iš N , O arba S tarpo ir būti pasirinktinai pakeistu vienu ar keliais halogeno, CN , CF_3 , C_1-C_6 alkilo, C_2-C_6 alkenilo arba C_1-C_4 alkoksilo grupėmis; X , P , R , R_1 , R_2 , R_4 , R_5 , R_6 , R_8 ir R_9 turi 1 punkte apibūdintas reikšmes, jo enantiomeras arba farmaciškai priimtina terapinės paskirties druska.

7. Junginys pagal bet kurį iš 1-6 punktų, *b e s i s k i r i a n t i s* tuo, kad R_1 ir R_2 yra tokie pat arba skirtingi ir pasirenkami iš vandenilio, n-propilo, i-propilo ir ciklopropilo tarpo.

8. Junginys pagal bet kurį iš 1-7 punktų, *b e s i s k i r i a n t i s* tuo, kad R_3 yra COR_7 .

9. Junginys pagal 8 punktą, *b e s i s k i r i a n t i s* tuo, kad R_7 yra C_1-C_4 alkilas, fenilas, furanilas arba tienilas, pasirinktinai pakeistas halogenu, NR_8R_9 grupe, kur R_8 ir R_9 kiekvienas nepriklausomai yra vandenilis arba C_1-C_4 alkilas arba C_1-C_4 alkoksilo grupė.

10. Junginys pagal 8 punktą, *b e s i s k i r i a n t i s* tuo, kad R ir R₄ yra vandenilis, R₁ ir R₂ yra n-propilas ir R₇ yra metilas, etilas, n-propilas, i-propilas, ciklopropilas, n-butilas, i-butilas, t-butilas, ciklobutilas, tienilas, furanilas, fenilas, amino, N-metilamino, metoksilo grupė arba fluorfenilas.

11. Junginys pagal bet kurį iš 1-7 punktų, *b e s i s k i r i a n t i s* tuo, kad R₃ yra fenilas, furanilas, tienilas arba fluorfenilas.

12. Junginys pagal bet kurį iš 1-7 punktų, *b e s i s k i r i a n t i s* tuo, kad R₃ yra n-propilas, i-propilas, i-propenilas arba alilas.

13. Junginys pagal bet kurį iš 1-9, 11-12 punktų, *b e s i s k i r i a n t i s* tuo, kad R₄ yra halogenas, esantis 8 padėtyje.

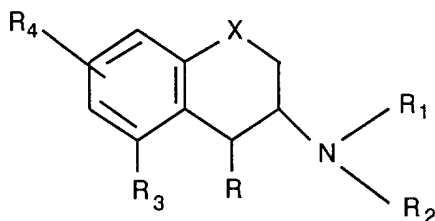
14. Junginys pagal 1 punktą, *b e s i s k i r i a n t i s* tuo, kad yra
3-dipropilamino-5-acetilchromanas,
3-dipropilamino-5-karbamoilchromanas,
3-dipropilamino-5-N-metilkarbamoilchromanas, ir
3-dipropilamino-5-(2-tienilkarbonil) chromanas.

15. Junginys pagal 1 punktą, *b e s i s k i r i a n t i s* tuo, kad R₃ yra CN, COOH, COCl, COBr, Br, N₃, NO₂, SO₃CF₃ arba NH₂, o X, R, R₁, R₂ ir R₄ turi 1 punkte nurodytas reikšmes, jo enantiomeras arba druska.

16. Junginys pagal 1 punktą, *b e s i s k i r i a n t i s* tuo, kad R₁ ir R₂ yra vienodi arba skirtingi ir parenkami iš vandenilio, n-propilo, i-propilo ir ciklopropilo tarpo.

17. Junginys pagal 16 punktą, *b e s i s k i r i a n t i s* tuo, kad R ir R₄ yra vandenilis, R₁ ir R₂ yra n-propilas, o R₃ yra SO₃CF₃.

18. Farmacinė kompozicija, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad savo sudėtyje aktyviuoju komponentu turi junginį pagal I formulę,



kurioje X yra O arba S;

p yra sveikas skaičius 0, 1 arba 2;

R yra vandenilis, fluoras arba C₁-C₆ alkilas;

R₁ yra vandenilis, C₁-C₆ alkilas arba C₂-C₆ alkenilas;

R₂ yra vandenilis, C₁-C₆ alkilas, C₂-C₆ alkenilas, C₁-C₄ alkilarilas, kuriame arilas gali turėti 1 arba 2 heteroatomus, pasirinktus iš N, O arba S tarpo ir pasirinktinai pakeistus halogenu, CN, CF₃, C₁-C₆ alkilo, C₂-C₆ alkenilo arba C₁-C₄ alkoksilo grupe; arba

R₁ ir R₂ gali kartu sudaryti penkianarį arba šešianarį žiedą, savo sudėtyje galintį turėti 1 arba 2 heteroatomus, pasirinktus iš N, O arba S tarpo;

R₃ yra halogenas, CF₃, C₁-C₆ alkilo, C₂-C₆ alkenilo, NR₅R₆, COR₇ grupė, penkianaris arba šešianaris arilas, kuris savo sudėtyje gali turėti 1 arba 2 heteroatomus, pasirinktus iš N, O arba S tarpo ir būti arba 1) pasirinktinai pakeistu vienu ar daugiau pakaitų, nepriklausomai pasirinktų iš halogeno, CN, CF₃, C₁-C₆ alkilo, C₂-C₆ alkenilo arba C₁-C₄ alkoksilo grupių tarpo arba 2) būti dviem gretimais anglies atomais sukondensuotu su arilo žiedu, kai šis arilo žiedas gali pasirinktinai būti pakeistas vienu ar daugiau pakaitų, nepriklausomai pasirinktų iš halogeno, CN, CF₃, C₁-C₆ alkilo, C₂-C₆ alkenilo arba C₁-C₄ alkoksilo grupių tarpo;

R₄ yra vandenilis, alkilas arba halogenas;

R₅ yra vandenilis, C₁-C₆ alkilas arba C₂-C₆ alkenilas;

R₆ yra C₁-C₆ alkilas arba C₂-C₆ alkenilas; arba

R₅ ir R₆ gali kartu sudaryti penkianarį ar šešianarį žiedą, kuris savo sudėtyje gali turėti 1 arba 2 heteroatomus, pasirinktus iš N, O arba S tarpo;

R₇ yra vandenilis, C₁-C₆ alkilo, C₂-C₆ alkenilo, C₁-C₄ alkoksilo, NR₈R₉ grupė arba penkianaris ar šešianaris arilas, galintis savo sudėtyje turėti 1 arba 2 heteroatomus, pasirinktus iš N, O arba S tarpo ir pasirinktinai pakeistus vienu ar keliais halogeno, CN, CF₃, C₁-C₆ alkilo, C₂-C₆ alkenilo ar C₁-C₄ alkoksilo grupių atomais;

R₈ ir R₉ kiekvienas nepriklausomai yra vandenilis, C₁-C₆ alkilo, C₂-C₆ alkenilo grupė arba penkianaris ar šešianaris arilas, kuris savo sudėtyje gali turėti vieną arba du heteroatomus, pasirinktus iš N, O arba S tarpo ir būti pasirinktinai pakeistas halogenu, CN, CF₃, C₁-C₆ alkilo, C₂-C₆ alkenilo, C₁-C₄ alkoksilo grupe arba kartu sudaryti penkianarį ar šešianarį žiedą, savo sudėtyje turintį 1 arba 2 heteroatomus, pasirinktus iš N, O arba S tarpo ir jo enantiomeras arba farmaciškai priimtina druska.

19. Farmacinė kompozicija pagal 18 punktą, skirta naudoti terapijoje.

20. Farmacinė kompozicija pagal 18 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad I formulėje R, R₁, R₂, R₃, R₄, R₇, R₈ ir R₉ yra tokie, kaip apibūdinti bet kuriame iš 7-14 punktų.

21. Farmacinė kompozicija pagal 20 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad ją naudoja centrinės nervų sistemos sutrikimų gydymui, o ypač tokių sutrikimų, kurie yra gydomi 5-hidroksitriptaminu.

22. Junginys pagal bet kurį iš 6-14 punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad yra naudojamas centrinės nervų sistemos sutrikimų gydymui, o ypač tokių sutrikimų, kurie yra gydomi 5-hidroksitriptaminu.

23. Junginys pagal 22 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad yra skirtas depresijos, nerimo, anoreksijos, senatvės silpnaprotystės, Alchaimerio

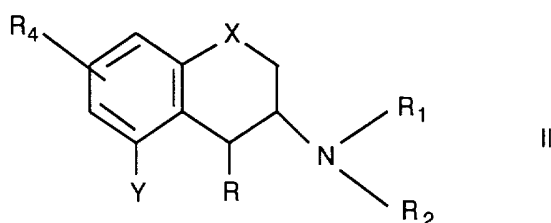
ligos, migrenos, termoreguliacijos bei seksualinių sutrikimų, skausmo malšinimui ir širdies kraujagyslių susirgimų gydymui.

24. Junginio pagal bet kurį iš 6-14 punktų panaudojimas centrinės nervų sistemos sutrikimams gydyti skirtų vaistų gamyboje, o ypač tokių sutrikimų, kurie yra gydomi 5-hidroksitriptaminu.

25. Panaudojimas pagal 24 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad junginį pagal bet kurį iš 6-14 punktų naudoja depresijos, nerimo, anoreksijos, senatvės silpnatystės, migrenos, Alchaimerio ligos, termoreguliacijos ir seksualinių sutrikimų, skausmo bei širdies kraujagyslių sistemos sutrikimams gydyti skirtų vaistų gamyboje.

26. Junginių, išreiškiamų I formule ir atitinkančių bet kurį iš 1-17 punktų gavimo būdas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad:

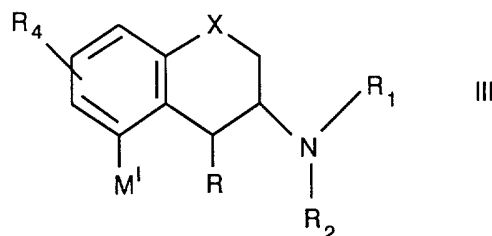
a) junginį, atitinkantį II formulę,



kurioje Y yra atskeliamoji grupė, o X, R, R₁, R₂ ir R₄ turi kalbant apie I formulę nurodytas reikšmes, kurioje R₃ yra COZ (IA), paverčia junginiu, atitinkančiu I formulę, atliekant katalitinį ciklą ir panaudojant nulinio valentingumo pereinamąjį metalą (M), kuris oksidinimo būdu prijungiamas prie aril-Y jungčių ir, veikiamas anglies monoksidu, sudaro Z-H, kur Z yra Cl, Br, OH, OR_p, kur R_p yra C₁-C₆ alkilas, kai pradžioje susidaro karbonilintas kompleksas σ-arilas-metalas-Y;

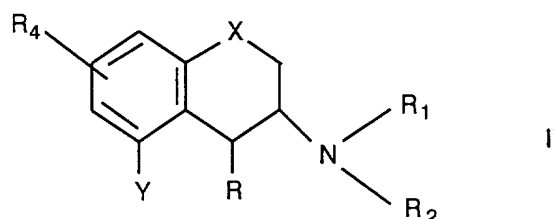
b) įvykdo katalitinio ciklo reakciją, panaudojant nulinio valentingumo pereinamąjį metalą (M⁰), kuris oksidinimo būdu

prijungiamas prie jungties Z-Y, kur Z yra Cl, Br, OH, OR_p, kur R_p yra C₁-C₆ alkilas, o Y yra atskeliamoji grupė, veikiant anglies monoksidu, o po to seka prijungimas junginio, atitinkančio III formulę,



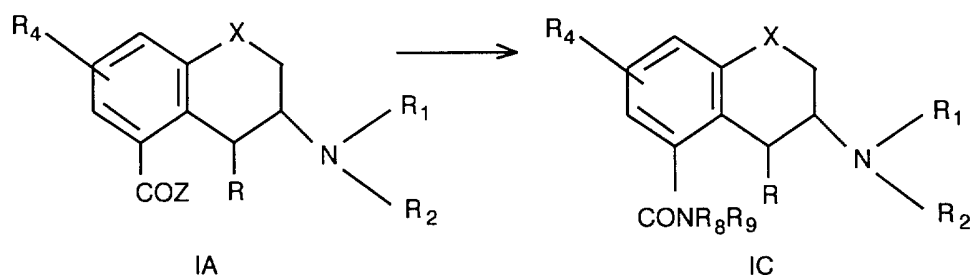
kurioje X, R, R₁, R₂, ir R₄ yra tokie, kaip apibūdinta I formulėje, o M^I yra pereinamasis metalas, ir susidaro junginys, atitinkantis I formulę, kurioje R₃ yra COZ (IA);

c) junginį, atitinkantį II formulę,



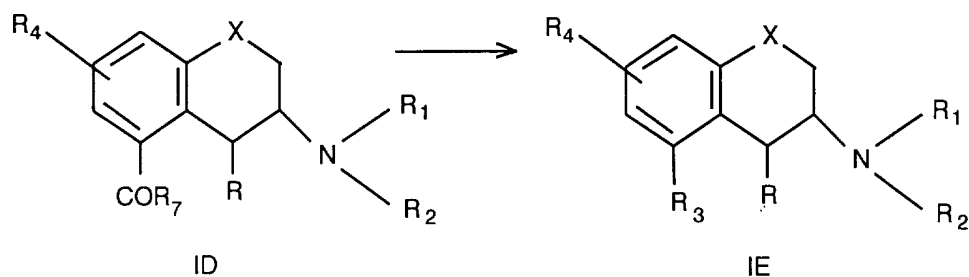
kurioje X, R, R₁, R₂ ir R₄ turi I formulėje nurodytas reikšmes, o Y yra atskeliamoji grupė, tokia, kaip SO₃CF₃ ar halogenidas, veikiant cianido tipo reagentu, paverčia junginiu, atitinkančiu I formulę, kurioje R₃ yra CN (IB);

d) junginys, atitinkantis IA formulę,



kurioje X, R, R₁, R₂ ir R₄ turi I formulėje nurodytas reikšmes, Z yra Cl, OH arba OR_p, kur R_p yra C₁-C₆ alkilas, amininant reakcijoje su NHR₈R₉ būdu sudaro aminą, atitinkantį I formulę, kurioje R₃ yra CONR₈R₉ (IC);

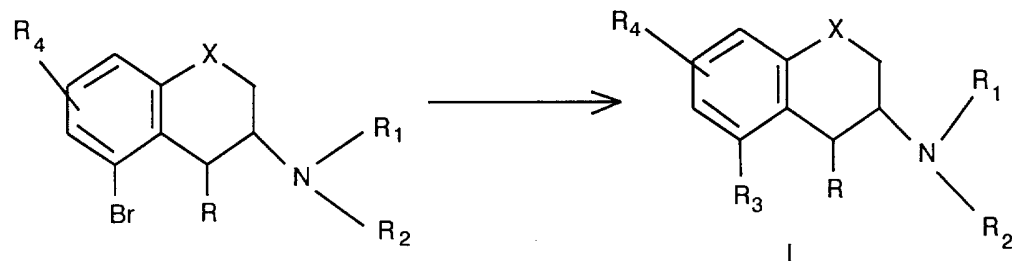
e) panaudojant dipoliarinį reagentą, įvykdoma 5-karboksi-junginio, atitinkančio I formulę, R_3 yra COR_7 (ID)



X , R , R_1 , R_2 ir R_4 turi I formulėje nurodytas reikšmes, o R_7 yra alkilas, alkenilas arba arilas, Vitigo reakciją ir gauna junginį, atitinkantį I formulę, kurioje R_3 yra C_2 - C_6 alkenilo grupė (IE);

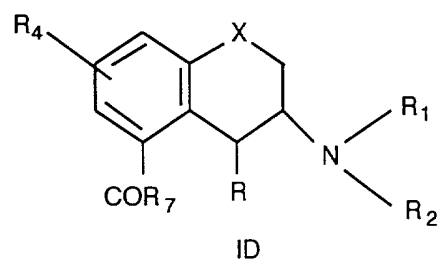
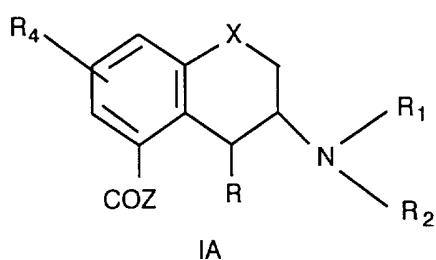
f) atlieka katalitinį hidrinimą junginio, atitinkančio I formulę, kurioje R_3 yra C_2 - C_4 alkenilo grupė ir gauna junginį, atitinkantį I formulę, kurioje R_3 yra C_1 - C_6 alkilo grupė (IF);

g) 5-bromchromano/tiochromano darinį



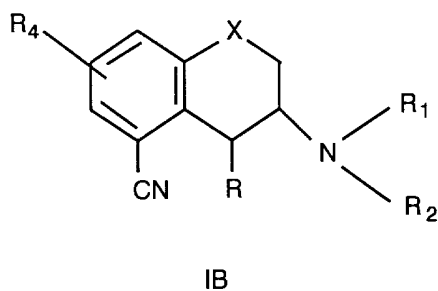
kuriame X , R , R_1 , R_2 ir R_4 turi I formulėje nurodytas reikšmes, veikia trialkilalavo reagentu, dalyvaujant nulinio valentingumo metalui, pvz., Pd^0 ir gauna junginį, atitinkantį I formulę, kurioje R_3 yra C_1 - C_6 alkilas, C_2 - C_6 alkilenas arba arilas arba, dalyvaujant anglies monoksidui, susidaro junginys, kuriame R_3 yra COR_7 , kur R_7 yra C_1 - C_6 alkilas, C_2 - C_6 alkilenas arba arilas.

h) 5-karboksichromano/tiochromano darinį, atitinkantį IA formulę,



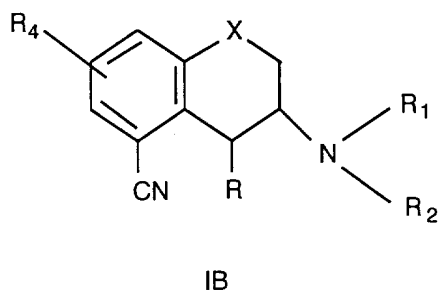
kurioje X, R, R₁, R₂ ir R₄ turi I formulėje nurodytas reikšmes, o Z yra Cl, Br, veikia R₇Li ir gauna atitinkamą I formulės junginį, kai R₃ yra COR₇ (ID), kur R₇ yra C₁-C₆ alkilas, C₂-C₆ alkenilas arba arilas;

i) įvykdo hidrolizę junginio, atitinkančio I formulę, kurioje R₃ yra CN (IB),



kurioje X, R, R₁, R₂ ir R₄ turi I formulėje nurodytas reikšmes, po kurios gali būti veikama tionilo halogenidu ir gauna junginį, atitinkantį I formulę, kurioje R₃ yra COZ, kur Z yra OH, Cl arba Br (IA);

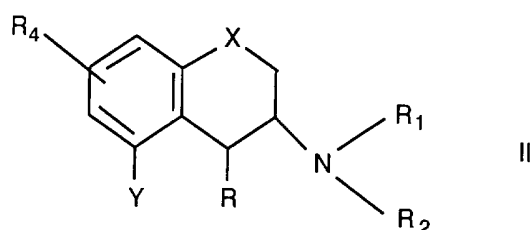
j) pakeičia junginį, atitinkantį I formulę, kurioje R₃ yra CN,



kurioje X, R, R₁, R₂ ir R₄ turi I formulėje nurodytas reikšmes, tuo tikslu veikiant metalo organiniu reagentu su po to sekančia hidrolize ir gauna junginį, atitinkantį I formulę, kurioje R₃ yra COR₇, kur R₇ yra C₁-C₆ alkilas, C₂-C₆ alkenilas arba arilas (ID).

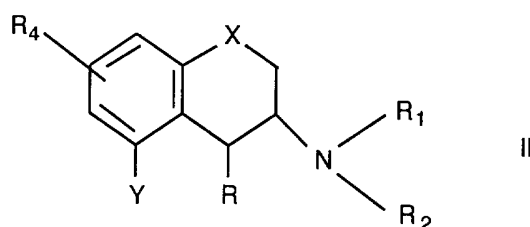
k) hidrina 5-alkentiochromano/chromano darinį, atitinkantį I formulę, kurioje R_3 yra C_2-C_6 alkenilo grupė, tuo tikslu panaudojant H_2/Pd , H_2/Pt arba H_2 /Renėjaus nikelį arba kalio azodikarboksilatą ir gauna atitinkamą tiochromano/chromano darinį, atitinkantį I formulę, kurioje R_3 yra C_1-C_6 alkilas;

l) junginys, atitinkantis II formulę,



kurioje Y yra atskeliamoji grupė, o X, R, R_1 , R_2 ir R_4 turi I formulėje nurodytas reikšmes, įvykdžius reakciją su pereinamuoju metalu sudaro ligando kompleksą, kuris oksidavimo būdu, veikiant trialkilalkenilalavo reagentu, sudaro junginį, atitinkantį I formulę, kurioje R_3 yra C_2-C_6 alkenilo grupė;

m) junginys, atitinkantis II formulę,



kurioje Y yra atskeliamoji grupė, o X, R, R_1 , R_2 ir R_4 turi I formulėje nurodytas reikšmes, reakcijos su pereinamuoju metalu metu sudaro ligando kompleksą, kuris prijungiamas oksidavimo būdu, veikiant trialkilarilalavo arba arilboro rūgšties reagentai ir sudaro junginį, atitinkantį I formulę, kurioje R_3 yra penkianaris arba šešianaris arilas, galintis turėti 1 arba 2 heteroatomus, pasirenkamus iš N, O arba S tarpo, kurie gali būti pakeisti arba sukondensuoti prie dviejų gretimų anglies atomų; tada susidariusi bazė pasirinktinai paverčiama rūgšties druska arba gautoji

druska paverčiama baze ar skirtinga rūgšties druska, arba iš gautojo izomerų mišinio išskiriamas grynas enantiomeras.

27. Junginys pagal bet kurį iš 1-17 punktų, **b e s i s k i r i a n t i s** tuo, kad yra gautas pagal 26 punkto būdą.